

**Zur Klinik der Vitamin B₁₂–Mangelerkrankungen
unter Anwendung des SCHILLING–Testes**

Renate Thimm

1974



Digitized by the Internet Archive
in 2026

https://archive.org/details/IA41551924_0083

Aus der Friedrich-Baur-Stiftung der II. Medizinischen
Klinik der Universität München

Direktor: Prof. Dr. Dr. G. Bodechtel

Zur Klinik der Vitamin B₁₂-Mangelerkrankungen
unter Anwendung des SCHILLING-Testes

I n a u g u r a l - D i s s e r t a t i o n

zur

Erlangung der Doktorwürde in der gesamten Medizin

verfaßt und einer Hohen Medizinischen Fakultät

der

Ludwig-Maximilian-Universität zu München

vorgelegt von

R e n a t e T h i m m

aus Schotten

München 1974



Gedruckt mit Genehmigung der Medizinischen Fakultät
der Universität München

Berichterstatter: Prof. Dr. Dr. G. Bodechtel

Dekan: Prof. Dr. W. Spann

Tag der mündlichen Prüfung: 25.6.74

Meiner Familie gewidmet

Inhaltsverzeichnis

	Seite
1. Einleitung	1
2. Der Vitamin B ₁₂ -Mangel-Komplex	2
2.1. Historischer Überblick	2
2.2. Chemische Struktur und Transportmechanismus	3
2.3. Vorkommen und biologische Wirkung	6
2.4. Bedarf an Vitamin B ₁₂ - Ursachen der Mangelerscheinungen	7
2.5. Klinisches Bild der Mangelerkrankungen	8
2.6. Pathologisch-anatomische Veränderungen	9
2.7. Diagnostische Methoden	11
2.8. Therapie	13
3. Material und Methoden	15
3.1. Urinexkretionstest (SCHILLING-Test)	15
3.2. Herkunft der Fälle	17
3.3. Diagnostischer Schlüssel	19
4. Eigene Ergebnisse	22
4.1. Verteilung der Testergebnisse (UET _I) und errechnete Mittelwerte	22
4.2. Verteilung der pathologischen UET _I -Werte	23
4.3. Alters- und Geschlechtsverteilung der pathologischen UET	24
4.4. Verteilung der Symptome innerhalb der Hauptsyndrome	25
4.4.1. Hämatologisches Syndrom	25
4.4.2. Gastro-intestinales Syndrom	27
4.4.3. Neurologisches Syndrom	29
4.4.4. Psychisches Syndrom	35
4.5. Häufigkeit der Syndrome und UET sowie Anämieformen	36
4.6. Kombinationen verschiedener Syndrome	37
4.7. UET nach Intrinsic-Factor-Gabe	39
5. Diskussion der Ergebnisse	44
6. Zusammenfassung	56
7. Literaturverzeichnis	59
8. Danksagung	63
9. Lebenslauf	64

1. Einleitung

Unter dem Namen "Vitamin B₁₂- Mangel" verbirgt sich eine Reihe klinischer Krankheitsbilder, die man ursprünglich als getrennte Einheiten beschrieben hatte. Dazu gehören Veränderungen des blutbildenden Systems, als perniziöse Anämie bekannt, des Magen-Darm-Traktes, der Psyche und der langen Bahnen des Rückenmarks, letztere als "funikuläre Spinalerkrankung" bezeichnet.

Angeregt durch neuere Veröffentlichungen, daß sich das Gesamterscheinungsbild des Vitamin B₁₂-Mangels in einem gewissen Wandel befinde, wollten wir diesem Hinweis in einem größeren, mit dem SCHILLING-Test untersuchten. Patientengut aus vier Münchener Universitätskliniken nachgehen.

Es sollten besonders die Fragen geklärt werden:

1. Welche der 4 Syndrome heute am häufigsten anzutreffen sind.
2. Welche anamnestisch wichtigen Symptome von Seiten des Patienten am häufigsten bemerkt werden.
3. Welche klinischen Befunde und Kombinationen von Symptomen und Syndromen am häufigsten zu erwarten sind.

Dazu sollte die Auflistung aller in den Krankengeschichten erhobenen klinischen Werte und Laborbefunde in einem "diagnostischen Schlüssel" es ermöglichen, eine umfangreiche Datenerhebung und -verarbeitung zu erleichtern.

4. Welche Mittelwerte und Standardabweichungen des Urinexkretionstestes (UET_I) im normalen und pathologischen Bereich sich ermitteln lassen.
5. Ob sich eine Verschiebung in Alters- und Geschlechtsabhängigkeit der Fälle ergeben hat.
6. Ob sich typische Krankheitsbilder bei Patienten mit und ohne Anstieg des UET_{II} (nach Intrinsic-Factor-Gabe) erkennen lassen.

2. Der Vitamin B₁₂-Mangel-Komplex

2.1. Historischer Überblick

Noch bevor ADDISON (1) und BIERMER (7) das nach ihnen benannte Krankheitsbild der perniziösen Anämie (p. A.) beschrieben, berichtete J. SCARTH COMBE (84) im Jahre 1822 zum ersten Mal in Edinburgh von einem Fall einer prognostisch ungünstigen Anämieform. Im Frühjahr 1887 brachte der Königsberger Internist LICHTHEIM (62) die anatomischen Befunde von Rückenmarksschnitten zweier Fälle von "progressiv letaler Anämie" zur Veröffentlichung und äußerte die Vermutung, daß ein gesetzmäßiger Zusammenhang zwischen der tiefgreifenden Erkrankung des Blutes einerseits und den anatomischen Veränderungen in der Rückenmark andererseits bestünden.

Es folgten weitere Berichte von NONNE (72) und Lichtheims Schüler MINNICH (64, 65) über Kombinationen von perniziöser Anämie und einer komplizierten Nervenkrankung mit einer Läsion der Hinterstränge. Ferner konnten sie in der spinalen Marksubstanz einen unsystematischen, herdförmigen Zerfallsprozeß nachweisen, der die langen auf- und absteigenden Bahnen bevorzugt, ohne sich jedoch streng an sie zu halten.

1912 wurden von WOHLWILL (108) zum ersten Mal psychische Störungen bei der "funikulären Spinalerkrankung" beschrieben - eine Bezeichnung wie sie vor allem von SPIELMEYER (93), BODECHTEL (11) und SCHERER (86) geprägt wurde. Seit NONNE und HENNEBERG (73, 54) werden synonym die Bezeichnungen "anämische Spinalerkrankung" und "funikuläre Myelose" gebraucht.

Die früher erfolglosen Behandlungsversuche erhielten 1926 neue Impulse durch die Entdeckung von MINOT und MURPHY (66), daß durch den Verzehr von roher Leber eine Besserung der p.A. erreicht werden kann. Die Arbeiten von CASTLE (20) zeigten dann, daß die p. A. mit einer Störung der Magensekretion einhergeht,

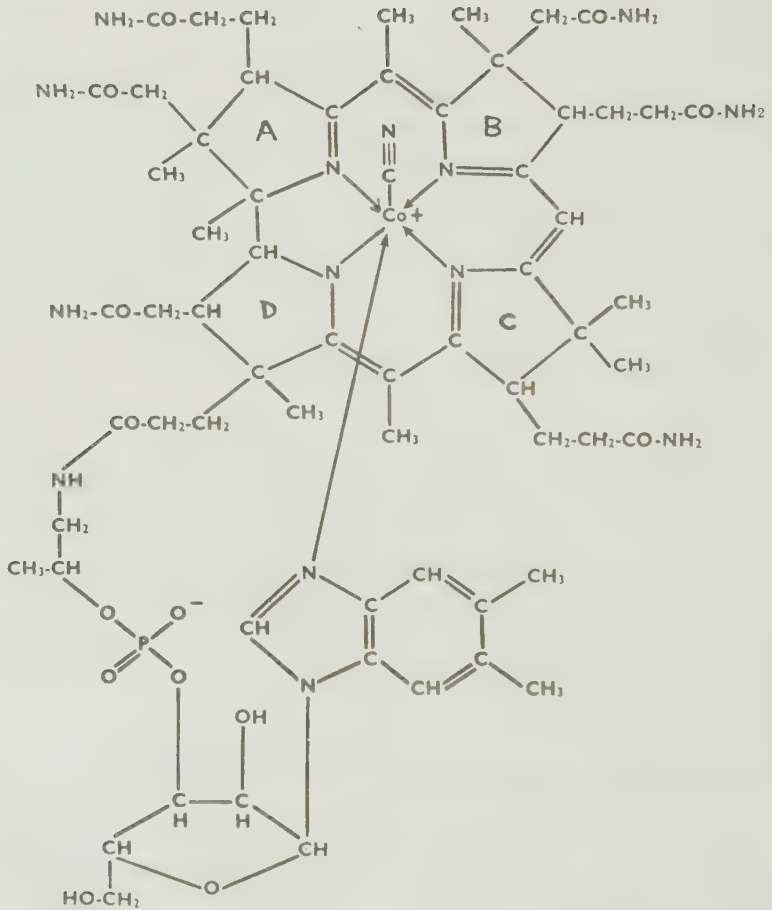
die bereits mehrere Jahre vor der Manifestation klinisch hämatologischer Erscheinungen vorhanden ist. 1929 stellte derselbe Wissenschaftler die Theorie auf, daß ein durch die Magenschleimhaut sezernierter, bei Achylia gastrica fehlender "Intrinsic-faktor" (I. F.) zur Resorption eines "Extrinsic-factors" notwendig sei. Das aus "Intrinsic-" und "Extrinsic-factor" bestehende "antiperniziöse Prinzip" soll in den unteren Dünndarmabschnitten resorbiert und in der Leber gespeichert werden (66, 94, 21). 1928 gelang es in den NORDMARK-Werken (88) einen enteiweißten Leberextrakt mit antiperniziöser Wirkung herzustellen, wodurch die moderne Lebertherapie eingeleitet wurde. Es gilt heute als sicher, daß der I. F. im Corpus-Fundus-Bereich des Magens, in geringem Maße auch im Antrum, produziert wird.

Die therapeutische Substanz ist das Vitamin B_{12} , das zusammen mit der Folsäure in komplizierter Weise in die Stoffwechsel- und Reifungsvorgänge der Zelle eingreift. Die Isolierung des Vitamin B_{12} erfolgte 1947 gleichzeitig in den USA durch RICKES (82) und in England durch SMITH (89). 1955 gelang es dann HODGKIN (57) dessen chemische Struktur aufzuklären. Kürzlich ist es den amerikanischen und schweizer Chemikern WOODWARD und ESCHENMOSEK (30) gelungen, Cyanocobalamin voll synthetisch herzustellen.

2.2. Chemische Struktur und Transportmechanismus

Die Grundstruktur des Vitamin B_{12} hat eine auffallende Ähnlichkeit mit der des Häm und des Chlorophylls, zweier natürlicher Porphyrine.

Abbildung 1



Formel des Vitamin B₁₂ nach Hodgkin (57)

Die physiologischere Struktur scheint das Hydroxycobalamin zu sein. Es wird etwa 3mal besser retiniert als das Cyanocobalamin, das als Nebenprodukt bei der Herstellung von Antibiotica aus *Streptomyces griseus* und verwandten Pilzen anfällt (37). Vitamin B₁₂ hat nur bei parenteraler Applikation einen therapeutischen Effekt. Bei oraler Zufuhr ist offenbar die Anwesenheit des beim Menschen im Magen gebildeten I. F. notwendig, dessen chemische Struktur jedoch noch nicht bekannt ist. Gibt man allerdings das 100-1000fache der parenteral wirksamen Dosis mit der Nahrung, so läßt sich auch eine heilende Wirkung erzielen, da nach Untersuchungen von HEINRICH (50) 0,9 % der zugeführten Dosis ohne Beteiligung des I. F. allein durch Diffusion in das Blut gelangt.

Nach der Bildung des Vitamin B₁₂-I.F.-Komplexes im oberen Dünndarm (24) wird das Vitamin B₁₂ - entweder ohne den I.F. oder nur an Fragmente des proteolytisch gespaltenen I.F. - von den Enterozyten der Darmmukosa aufgenommen und an die Blutbahn abgegeben, wo es an Transcobalamin gebunden zu den Körperdepots abtransportiert wird (56). Als Hauptspeicherorgan sei die Leber genannt, doch auch Nieren - wo es glomerulär filtriert wird -, das Myocard sowie das Gehirn - besonders die Hypophyse - enthalten bis zum 100fachen der Menge im Serum (81). Für die Resorption des Vitamin B₁₂ sind neben einem bestimmten pH-Wert (95, 96, 63) Ca- und Mg-Ionen von entscheidender Bedeutung (22, 55). GRÄSBECK u.a. konnten nachweisen, daß Chelatbildner wie Äthylendiamintetraessigsäure (EDTA) die Vitaminresorption durch den hervorgerufenen Ca-Mangel wesentlich beeinträchtigen können (74, 39).

Nach GLASS (36, 38) ist der I.F. kein direktes Sekretionsprodukt der Magendrüsen, sondern entsteht bei der Aktivierung der proteolytischen Fermente, insbesondere bei der Bildung von Pepsin aus Pepsinogen.

2.3. Vorkommen und biologische Wirkung

Es wird angenommen, daß nur Mikroorganismen - vor allen Bakterien und Pilze - in der Lage sind, Vitamin B₁₂ zu synthetisieren. Herbivoren und andere Tiere können das in ihrem Darm gebildete Vitamin B₁₂ verwerten, Karnivoren und der Mensch decken ihren Bedarf vorwiegend aus Geweben anderer Tiere, das sie mit der Nahrung aufnehmen. Bei strengen Vegetariern ist wiederholt ein Vitamin B₁₂-Mangel nachgewiesen worden (26, 97).

Die bisher am sichersten bekannte Funktion des Vitamin B₁₂ ist die Verschiebung von Carboxylgruppen innerhalb eines Moleküls, so zum Beispiel bei der Umwandlung von Methylmalonsäure in Bernsteinsäure.

Abbildung 2

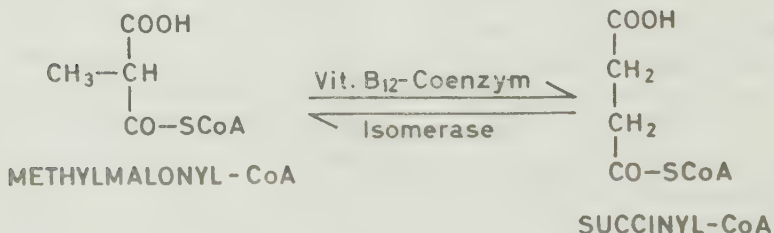


Abb. 2: Vit. B₁₂-Cofaktor abhängige Enzymreaktion

Bei Kranken mit p.A. wurde die Ausscheidung von Methylmalonsäure auf das 10-20fache erhöht gefunden (25). Nach NEUMANN (70) besteht jedoch keine Korrelation zwischen der ausgeschiedenen Menge und dem Ausmaß des Vitamin-Mangels.

2.4. Bedarf an Vitamin B₁₂ und Ursachen der Mangelercheinungen

Der normale Vitamin B₁₂-Spiegel im Serum liegt zwischen 150-650 p/ml (1 p = 10⁻¹²g) und kann mikrobiologisch (*Euglenia gracilis* und *Ochromonas* als Testorganismen) bestimmt werden (3, 68). Die Unterschreitung der unteren Grenze von 100 p/ml ist jedoch nicht gleichbedeutend mit einer megaloblastären Anämie; häufig stehen Symptome einer funikulären Spinalerkrankung im Vordergrund. Erhöhte Werte kommen bei chronischen Myelosen und akuten wie chronischen Leberleiden vor.

Nach HEINRICH (49) verfügt der menschliche Organismus über einen Vitamin B₁₂-Vorrat von ca. 5 mg. Zu Mangelercheinungen kommt es erst dann, wenn der Gehalt auf 5-10 % des Normalwertes abgesunken ist. Es läßt sich errechnen, daß 3,64 µ oral zugeführt werden müssen, damit die tägliche Aufnahme von 2,55 µ gewährleistet ist.

Abbildung 3

Gesamtkörper-Poolgröße für Vit. B ₁₂	~ 5 mg
Auftreten von B ₁₂ -Mangelercheinungen	250 - 500 µ (ca 5-10% der Poolgröße)
Umsatzrate in 24 St.	~ 2.55 µ
Orale Mindestaufnahme in 24 St.	~ 3.64 µ

Abb. 3: Vit. B₁₂-Stoffwechsel beim Menschen

Ein Vitamin B₁₂-Mangel kann aus verschiedenen Ursachen entstehen:

1. Ungenügende Zufuhr mit der Nahrung, bei allgemeiner Unterernährung sowie bei erhöhtem Bedarf während eines Infektes oder bei Schwangerschaft (19, 12, 45, 67).
2. Ungenügende Produktion von I.F. bei p.A., nach partieller Gastrektomie mit Schleimhautatrophie des Restmagens, nach totaler Gastrektomie, nach Verätzungen, bei Magencarcinom (23, 33, 75).
3. Autoantikörperbildung gegen I.F. (2, 42, 58).
4. Verminderter Ca-Gehalt im Darm (55, 22).
5. Veränderungen am End-Ileum nach chirurgischen Eingriffen, Ileitis, Sprue, M. Whipple (77, 23, 15).
6. Verbrauch oder Zerstörung des Vitamins im Magen-Darm-Trakt, wie dies bei Trägern des Fischbandwurms bekannt wurde (10, 14). Auch können unter pathologischen Bedingungen im Dünndarm lebende Bakterien wie E. coli, Lactobacillus lactis oder B. putrificus mit dem Wirtsorganismus bezüglich ihres Vitamin B₁₂-Bedarfs in Konkurrenz treten (106).
7. Kongenitale, selektive Störung der Vitamin B₁₂-Absorption mit Proteinurie (40).
8. Längerdauernde Medikation von para-Aminosalicylsäure (44, 9).
9. Autoimmunerkrankungen; Syntropie mit anderen Erkrankungen wie Hypothyreose, Vitiligo (59, 76, 8).

2.5. Klinisches Bild der Mangelercheinungen

Der Beginn der p.A. ist schleichend und läßt sich nicht genau festlegen. Die Patienten klagen über Appetitlosigkeit, Druck- und Völlegefühl im Oberbauch, Aufstossen, Abneigung gegen Fleisch und Wurst; später treten Erbrechen, Durchfälle oder auch Verstopfung hinzu. Als charakteristisch wird oft Zungenbrennen

angegeben. Neben diesen gastrointestinalen Beschwerden finden sich oft Zeichen der Anämie wie Mattigkeit, Schwindel, Ohrensausen und Herzklopfen bei Anstrengung. Auffallend ist die zunehmende Blässe der Haut, die den Kranken das typische, strohgelbe Hautkolorit verleiht (5, 4). Im Schrifttum wird die Häufigkeit einer Anämie als Ausdruck eines Vitamin B₁₂-Mangels mit 42-85 % angegeben (103).

Eine andere Gruppe von Patienten weist Reiz- und Ausfallserscheinungen des Nervensystems mit Parästhesien, Allästhesien, Störungen der Sensibilität und Schmerzen auf. Die Beschwerden beginnen fast regelmäßig in den distalen Abschnitten vor allem der unteren Gliedmaßen und werden vom Patienten als "Kribbeln", "Ameisenlaufen" oder "Kältegefühl" beschrieben. Früher oder später treten Pyramidenbahnzeichen, spastische Lähmungsbilder sowie Opticusatrophien mit zunehmender Sehverschlechterung hinzu (28). Die Angaben in der Literatur über neurologische Ausfälle schwanken zwischen 20 bis 97,7 % (91).

Neben den spinalen Störungen können sich auch psychische Veränderungen manifestieren. Häufig werden abnorme Reizbarkeit, Mangel an Selbstbeherrschung und Affektlabilität angegeben. Ähnlich wie bei anderen psychotischen Krankheitsbildern fallen Störungen des Gedächtnisses und des Antriebs auf; auch Wahnideen und Halluzinationen werden beschrieben. Die Literaturangaben sind auch hier recht unterschiedlich. Psychische Alterationen werden in 0-64 % der Fälle verzeichnet (104, 108). An unserer Klinik fand man bei früheren Untersuchungen in ca. 37 % der Fälle psychische Veränderungen (92).

2.6. Pathologisch-anatomische Veränderungen

Da ein Mangel an Vitamin B₁₂ eine Hemmung der Nukleinsäuresynthese und damit der Zellentwicklung zur Folge hat, ist eine

frühe Erkennung besonders da möglich, wo Gewebe mit schneller Proliferation wie im Knochenmark vorhanden ist. Man findet eine megaloblastäre Markumwandlung und eine makrocytäre, hyperchrome Anämie. Diese oft exzessiv gesteigerte Zellreifung im Knochenmark ist jedoch ineffektiv, da sie nicht zur Normoblastenbildung führt (5, 104). Daneben findet man riesenstabkernige myeloische Zellen sowie übersegmentierte Granulozyten. Als weitere Folgen eines Vitamin B₁₂-Mangels treten atrophische Veränderungen und Epitheldefekte an der Zungenspitze ("Huntersche Glossitis"), desgleichen an der Mund-, Magen- und Vaginalschleimhaut auf.

Im Blutausstrich sieht man neben einer ausgeprägten Anisozytose und Poikilozytose oval geformte, stark anfärbbare Erythrozyten, die seit EHRLICH als "Megalozyten" bezeichnet werden und als morphologisches Charakteristikum der perniziösen Anämie gelten. Das durchschnittliche Zellvolumen der Erythrozyten ist größer als normal und zeigt eine Verschiebung des RNS/DNS-Quotienten auf das 2,5fache der Norm (34).

Bei der funikulären Spinalerkrankung handelt es sich pathologisch-anatomisch um einen herdförmigen Markscheidenzerfall im Gebiet der langen Rückenmarkbahnen, der im allgemeinen das Gebiet der Pyramidenbahnkreuzung an der Medulla oblongata nicht überschreitet. Auf den Markscheidenzerfall folgt der Untergang der Achsenzylinder, worauf BODECHTEL und SCHRADER (13) besonders hinwiesen. Trotz der weitgehenden Beschränkung der funikulären Spinalerkrankung auf die langen Rückenmarksbahnen bleiben Gehirn und peripheres Nervensystem nicht frei von funktioneller und selbst struktureller Beeinträchtigung (12, 27, 75). Es finden sich fast immer frische und ältere Herde nebeneinander und auf Grund des Verteilungsmodus besteht die Vermutung, daß es sich bei der funikulären Spinalerkrankung um eine Systemerkrankung handelt (29).

2.7. Diagnostische Methoden

1952 wurde von HEINLE (43) erstmals radioaktives Vitamin B₁₂ mit Hilfe des Faeces-Exkretionstestes in die klinische Diagnostik eingeführt.

Weniger aufwendig ist der 1953 von SCHILLING (87) erarbeitete Urinexkretionstest (UET). Dabei geht man davon aus, daß markiertes Vitamin B₁₂ - oral gegeben und resorbiert - durch eine spätere, parenteral verabreichte Menge von nicht markiertem Vitamin B₁₂ zum Teil durch die Niere ausgeschwemmt wird. Die im Urin gefundene Menge an radioaktivem Vitamin B₁₂ ist umso größer, je höher die enterale Resorption war. Bei mangelhafter Ausscheidung kann man durch Zugabe von Intrinsic-Factor klären, ob es sich um einen Mangel an Intrinsic-Factor oder um eine Resorptionsstörung gehandelt hat. Voraussetzung für die Durchführung ist die korrekte Sammlung des 24-Stunden-Urins und die rechtzeitige Gabe der Ausschwemmdosis, sowie eine normale Nierenfunktion, da es durch eine Ausscheidungsinsuffizienz zu fälschlich niedrigen Werten kommt (79).

Zur Kontrolle bietet sich die zusätzliche Messung der Blutplasmaaktivität an (47). Nach GREBE u. Mitarb. liegt der maximale Plasmaaktivitätswert gesunder Personen bei 8 Stunden, bei Patienten mit gestörter Resorption dagegen bei 6 Stunden nach Radiovitamingabe. Eine Gegenüberstellung der im 24-Stunden-Urin ausgeschiedenen Aktivität mit der maximalen Plasmaaktivität bei Normalfällen und verschiedenen Krankheitsgruppen zeigt, daß Urinwerte von über 5 % und Plasmaaktivitätswerte von mehr als 0,45 % als Grenzwerte anzusehen sind (41).

Als weitere Methode sei die Messung der akkumulierten Aktivitätsmenge in der Leber erwähnt, die durch eine von außen über der Leber aufgesetzten Meßsonde bestimmt wird (31, 35).

Als die empfindlichste Methode gilt z.Z. der Ganzkörperretentionstest nach HEINRICH (52, 62). Man mißt die im ganzen Körper retinierte Radioaktivität, nachdem radioaktiv markiertes Vitamin B₁₂ oral verabreicht wurde. Voraussetzung ist ein Ganzkörperzähler ("whole-body-counter"), ein abgeschlossener, absolut strahlengeschützter Raum mit hochempfindlichen Detektoren.

Der Diopac-Test basiert auf einem von BELL u. Mitarb. (6) beschriebenen Verfahren, das eine Abänderung einer älteren Methode von KATZ u. Mitarb. (60) darstellt. Hierbei werden dem Patienten 2 Kapseln verabreicht. Die eine Kapsel enthält an menschlichen Magensaft gebundenes Cyanocobalamin-Co⁵⁷, die andere ungebundenes Cyanocobalamin-Co⁵⁸. Nach Gabe einer Ausschwemmndosis von Vitamin B₁₂ wird 24-Stunden-Urin gesammelt und beide Isotopen gemessen. Dabei fällt auf, daß die von Gesunden im 24-Stunden-Urin ausgeschiedene Menge an Radioaktivität mit der beim üblichen Schilling-Test gut vergleichbar ist. Dagegen ist die von Perniziösa-Kranken ausgeschiedene Cyanocobalamin-Co⁵⁷-Menge deutlich geringer.

Eine neuere Methode zum direkten Nachweis eines Vitamin B₁₂-Mangels wird von WICKRAMASINGHE, S.N. et al. berichtet. Sie konnten in Kurzzeitzellkulturen aus megaloblastischen, menschlichen Knochenmarkszellen mit Hilfe von autoradiografischen und scintigrafischen Messungen nachweisen, daß neutrophile Myelozyten, Metamyelozyten und reife Leukozyten das radioaktiv markierte Vitamin B₁₂ aufnehmen. Keine Aufnahme dagegen wurde bei der eosinophilen Leukozytenreihe, den Megakaryozyten und den polychromatischen Megaloblasten festgestellt. In der erythropoetischen Reihe konnte - nur in stark megaloblastisch verändertem Mark - bei einigen basophilen Megaloblasten eine begrenzte Aufnahme gesehen werden. Damit scheint die Annahme berechtigt, daß unreife Erythroblasten das Vitamin B₁₂ in weit höherem Ausmaß aufnehmen als reife Blutzellen (99).

2.8. Therapie

Die parenterale Substitution von Vitamin B₁₂ in ausreichenden Dosen ist die Therapie der Wahl. Leber und Leberextrakte sowie Präparate mit Schweine-Intrinsic-Factor gehören der Vergangenheit an. Zur Auffüllung des Gesamtkörper-pools von 5 mg wird von HEINRICH folgender Therapieplan angegeben (48).

Abbildung 4:

	Cyanocobalamin	Hydroxocobalamin
Retention der Dosis von 500 μ im Organismus in %	16.2	45.1
= in μ pro Dosis	81	226
Zahl der erforderlichen Injektionen	62	22

Abb.4: Therapieplan der akuten Vit. B₁₂- Mangelkrankung bis zur Auffüllung des Gesamtkörperpools auf 5mg mit Einzeldosen von 500 μ Vit. B₁₂ (n.H.C. HEINRICH)

Nach HERBERT werden bei Perniziosa-Kranken zu Beginn 5mal 1000 μ Hydroxycobalamin jeden 2.Tag und als lebenslängliche Erhaltungsdosis monatlich 1000 μ empfohlen. Bei einer funikulären Spinalerkrankung sind tägliche Gaben von 1000 μ über mindestens eine Woche, danach 1-2mal wöchentlich 1000 μ Vitamin B₁₂ über einige Monate notwendig. Nach Berechnungen von HEINRICH genügen 500 μ Hydroxycobalamin alle 75 Tage als Erhaltungsdosis. Gewöhnlich gibt man 1000 μ pro Monat, um eine Unterdosierung zu vermeiden, da unter Umständen mit einem Fortschreiten des Prozesses zu rechnen ist (53). Als eine weitere Möglichkeit der Therapie bietet sich eine hochdosierte orale Vitamin B₁₂-Gabe an. Dazu werden täglich 300 μ oder monatlich 10000 μ Cyanocobalamin verabreicht (53).

Als geradezu schweren Kunstfehler bezeichnet es HEINRICH, wenn heute noch eine Folsäure-Therapie bei B_{12} -Avitaminose durchgeführt wird. Das Gleiche gilt für die Verabreichung oraler Kombinationspräparate mit heterogenem (Schweine-) Intrinsic-Factor und physiologischen Vitamin B_{12} -Mengen, da es hierbei infolge lokaler Antikörperbildung gegen den artfremden Intrinsic-Factor sehr bald zu einer Therapie-resistenz kommt.

Von verschiedenen Autoren wird auf die Vorteile einer rektalen Verabreichung von Vitamin B_{12} hingewiesen, wo es im Gegensatz zur parenteralen und oralen Applikation mit steigender Dosis zu einer Erhöhung der fixierten Anteile in der Leber kommen soll (17).

3. Material und Methoden

Über einen Zeitraum von 4 Jahren (1969-1972) wurden in der nuklear-medizinischen Abteilung der Klinik und Poliklinik für Radiologie der Universität München (Direktor: Prof. Dr. J. Lissner) 1137 Patienten mit Verdacht auf Vitamin B₁₂-Resorptionsstörung getestet.

3.1. Der Urinexkretionstest nach SCHILLING wird in folgender Weise durchgeführt:

1. Der Patient wird am Vormittag einbestellt und aufgefordert, die Blase zu entleeren. Besteht der Verdacht, daß Untersuchungen mit radioaktiven Substanzen in letzter Zeit durchgeführt worden sind, so wird zunächst eine Probe des 24-Stunden-Urins gemessen.
2. Sodann erfolgt die orale Gabe 1/2 Ampulle vacuumverpacktes Co⁵⁸ in 5 ml H₂O gelöst, was 1 μ Vitamin B₁₂ mit einer Radioaktivität von 0,5 μ Ci entspricht. Von diesem Zeitpunkt an soll von dem Patienten der gesamte, über 24 Stunden ausgeschiedene Urin gesammelt werden, mindestens 800 ml.
3. 2 Stunden nach der Einnahme des radioaktiv markierten Vitamins werden 1000 μ Vitamin B₁₂-Depot i.m. gespritzt.
4. Bestimmung des Volumens an ausgeschiedenem Urin und dessen Radioaktivität in Prozenten.

Vor der eigentlichen Messung des Sammelurins wird die Impulszahl der verabreichten Aktivität (=100 %) gemessen:

0,5 Ci Co⁵⁸ in 5 ml H₂O Imp./4 Min. x Zf 4
./.. Leerwert der Schale Imp./1 Min. x Zf 1

= Imp. verabreichte Aktivität (= 100 %)

Zf = Umrechnungsfaktor für Auffüllhöhe von 1000 ml = 4,06
bzw. " " " 1500 ml = 5,04

Als nächstes erfolgt die Messung des 24-Stunden-Urins in der Ringschale über dem Bohrloch:

.... ml Urin ad 1000 ml (1500) H ₂ O	Imp./1 Min. x Zf 1
./. Leerwert der Schale	Imp./1 Min. x Zf 1

= Ausscheidung Imp./Min.

Berechnung:

$$\frac{\text{ausgeschiedene Aktivität Imp./Min.} \times 100 \times \text{Zf}}{\text{verabreichte Aktivität} \times \text{Abklingfaktor Co}^{58}} = \frac{\% \text{ ausgesch.}}{\text{Aktivit.}}$$

Beurteilung:

Radioaktive Ausscheidung im 24-Stunden-Urin:

- > 10 % = normal
- 5-10 % = Grenzbereich
- < 5 % = sicher pathologisch

Alle Patienten, deren Testergebnis unter 10 % liegt, werden zu einem Wiederholungstest unter Zugabe von 50 mg Intrinsic-Factor gebeten. Ein Anstieg der radioaktiven Ausscheidung spricht für einen Intrinsic-Factormangel, während ein mangelhafter Anstieg auf eine Störung am Resorptionsort im Dünndarm deutet.

3.2. Herkunft der Fälle:

Von folgenden Kliniken wurde das Patientengut zur weiteren Diagnostik überwiesen:

- I. Medizinische Klinik der Universität München (I.Med.)
- II. Medizinische Klinik der Universität München (II.Med.)
- Nervenklinik, seit 1971 Neurologische und Psychiatrische Klinik der Universität München (Neu/Psy)
- Medizinische Poliklinik der Universität München (Poli)
- Friedrich-Baur-Stiftung der II. Medizinischen Klinik der Universität München (Baur)
- Haunersche Kinderklinik der Universität München (Ki.Kli.)
- Auswärtige Krankenhäuser und frei praktizierende Ärzte (Ausw.)

Von diesem Patientengut konnten wir 161 Krankengeschichten verfolgen und sie im Hinblick auf die 66 Punkte unseres "diagnostischen Schlüssels" sichten. 59 Krankenakten waren nicht zu bewerten, da sie z.T. in den Archiven nicht aufzufinden oder als unbekannt verzeichnet, zu einem anderen Teil für wissenschaftliche Zwecke entliehen waren. Etliche ambulante Untersuchungsunterlagen konnten wegen mangelhafter Angaben nicht beurteilt werden. 18 Patienten mit pathologischem Testergebnis kamen von außerhalb Münchens. Ebenso konnten wir den 7 Fällen aus der Medizinischen Poliklinik und den 2 Fällen der Haunerschen Kinderklinik nicht nachgehen. Wegen unvollständiger Urinsammlung oder nicht zeitgemäßer Applikation der Ausschwemmumidosis (4mal) mußten 12 Ergebnisse ausgeschlossen werden; desgleichen 29 Fälle wegen noch vorhandener Restaktivitäten vorausgegangener Untersuchungen mit radioaktiven Substanzen. (Die beiden letzteren Zahlenangaben betreffen das Gesamtkollektiv). Es fanden sich dabei Werte zwischen 52,0 und 1950,0 % Radioaktivität. In den untersuchten 4 Jahren nahm die jährliche Untersuchungsanzahl von 263 im Jahre 1969 auf 313 im Jahr 1972 zu.

Wir waren uns bewußt, daß die Ausführlichkeit und Genauigkeit der Untersuchungsangaben Schwankungen unterlegen waren, denn sie hingen nicht nur von der Erfahrung des untersuchenden Arztes, sondern auch von der Art der vermuteten Diagnose ab, die dann weitgehend die Richtung der notwendig erscheinenden Untersuchungen wies. Dementsprechend lieferten die Neurologischen und Psychiatrischen Kliniken ausführlichere neurologische, die Medizinischen Kliniken mehr internistische Untersuchungsdaten. Ferner interessierte uns die Treffsicherheit der Einweisungsdiagnosen im Vergleich zu den erarbeiteten Entlassungsdiagnosen.

Die ausgewerteten Krankengeschichten wurden je nach Entlassungsdiagnose in 4 Gruppen unterteilt:

1. dem hämatologischen Syndrom
2. dem gastro-intestinalen Syndrom
3. dem neurologischen Syndrom
4. dem psychischen Syndrom

und nach folgenden 66 Punkten des "diagnostischen Schlüssels" ausgewertet. Die Daten wurden zur Berechnung auf Lochkarten des Computers Modell OLIVETTI P 101 des Rechenzentrums der Universität München übertragen. Die ermittelten Zahlen geben Auskunft über die angegebenen Einweisungsdiagnosen zur Durchführung des Schilling-Testes und dessen Ergebnisse sowie die wichtigsten Laborteste, die erfragten Beschwerden des Patienten und die Untersuchungsbefunde des Arztes.

3.3. Diagnostikschlüssel

- 1.) UET_I pathologisch (Werte zwischen 0-10 %)
- 2.) Werte zwischen 0-3 %
- 3.) Werte zwischen 3-10 %
- 4.) UET_I , mit Anstieg ($UET_{II} > 2,5\text{fache von } UET_I$)
- 5.) UET_I , ohne Anstieg ($UET_{II} < 2,5\text{fache von } UET_I$)

Vermutungsdiagnosen

- 6.) Hämatologisches Syndrom
- 7.) Gastro-intestinales Syndrom
- 8.) Neurologisches Syndrom
- 9.) Psychisches Syndrom
- 10.) Ohne Angaben

Angaben der Krankenblätter

- 11.) Hämatologisches Syndrom (Entlassungsdiagnose)
- 12.) Anämie ($Hb < 14 \text{ g \%}$ bei Männern; $< 12 \text{ g \%}$ bei Frauen)
- 13.) Normochrome Anämie (Hb_E zwischen 30-33 μ)
- 14.) Hyperchrome Anämie ($Hb_E > 33 \mu$)
- 15.) Hypochrome Anämie ($Hb_E < 30 \mu$)
- 16.) Schwere Anämie ($Hb < 8 \text{ g \%}$)
- 17.) Serum-Eisen-Wert ($< 120 \mu$ bei ♂ ; $< 90 \mu$ bei ♀)
- 18.) Sternalpunktat bzw. Myelotomie
- 19.) Gastro-intestinales Syndrom (Entlassungsdiagnose)
- 20.) Normacide Magensaftanalyse
- 21.) Subacide Magensaftanalyse
- 22.) Anacide Magensaftanalyse
- 23.) Magenbreipassage
- 24.) Gastroskopie
- 25.) Magen-Darm-Biopsie
- 26.) Atrophische Gastritis, Zottenatrophie

- 27.) Magenoperationen
- 28.) Maldigestionsuntersuchungen (überwiegend Xylose-Belastungstest)
- 29.) Fettgehalt im Stuhl
- 30.) Durchfälle
- 31.) Pankreasfunktionstest
- 32.) Magenbeschwerden
- 33.) Gewichtsverlust
- 34.) Schwäche, Müdigkeit
- 35.) Enzymerhöhungen (LDH, CHE, Aldolase)
- 36.) Niereninsuffizienz

- 37.) Neurologisches Syndrom (Entlassungsdiagnose)
- 38.) Liquoruntersuchung
- 39.) Elektromyographie (EMG)
- 40.) Elektroencephalographie (EEG)
- 41.) Parästhesien
- 42.) Parästhesien der oberen Extremitäten
- 43.) Parästhesien der unteren Extremitäten
- 44.) Störungen der Oberflächensensibilität
- 45.) Störungen der Tiefensensibilität
- 46.) Gestörtes oder aufgehobenes Vibrationsempfinden
- 47.) Gestörter Lagesinn
- 48.) Kälteüberempfindlichkeit
- 49.) Gangunsicherheit, (spinale Ataxie;
- 50.) Spastik
- 51.) Parese
- 52.) Abgeschwächte Reflexe
- 53.) Areflexie
- 54.) Fehlende Bauchhautreflexe
- 55.) Pyramidenbahnzeichen
- 56.) Hirnnervenausfälle
- 57.) Motorische Schwäche, Hypotonie der Muskulatur
- 58.) Muskelatrophie
- 59.) Trophische Störungen

- 60.) Zungenbrennen, Zungenatrophie
- 61.) Blasen-, Mastdarm-, Potenzstörungen, Libidoverlust
- 62.) Psychisches Syndrom (Entlassungsdiagnose)
- 63.) Verlangsamung, Merkschwäche, geistige Ermüdung, depressive Verstimmung
- 64.) Halluzinationen, Alkoholabusus
- 65.) Verwirrtheit
- 66.) Vorzeitiger, geistiger Abbau, schizophrene Bilder

4. Eigene Ergebnisse

4.1. Verteilung der Schilling-Teste und errechnete Mittelwerte

Von Januar 1969 bis Dezember 1972 wurden an der Klinik und Poliklinik für Radiologie der Universität München insgesamt 1137 Urinexkretionsteste nach SCHILLING durchgeführt.

Die überwiesenen Fälle wurden nach den Einsendern gegliedert und zeigten folgende Zusammensetzung:

Tabelle 1

Verteilung der Schilling-Teste nach Einsendern und verwertbaren Daten (n = 1137)

	Neu/Psy	I.Med.	II.Med.	Baur	Poli	Ki.Kli.	Ausw.	Summe
<u>Ges.Zahl</u>	508	159	306	31	38	2	93	1137
<u>Path. Werte</u>	90	41	57	5	7	2	18	220
<u>Meßfehler</u>	4	4	1	-	2	-	1	12
<u>Restaktivitäten</u>	20	3	10	1	2	-	3	29
<u>Erfasste Krankenbl.</u>	78	31	48	4	-	-	-	161
<u>Fehlende Krankenbl.</u>	12	10	9	1	7	2	18	59

Unter Berücksichtigung eines Grenzwertes von 10 % radioaktive Ausscheidung ergaben sich - wie in Tabelle 2 ersichtlich - 876 (80,6 %) Normalbefunde mit einem Mittelwert und einer Standardabweichung von $\bar{x} = 22,6 \pm 3,5$ % und 220 pathologische Befunde (19,4 %) mit $\bar{x} = 5,4 \pm 3,1$ %.

Tabelle 2

Testergebnisse mit Mittelwerten und Standardabweichungen

	n	%	$\bar{x}$	s
normale Ausscheidung >10 %	876	80,6	22,6	3,5
patholog. Aussch. <10 %	220	19,4	5,4	3,1

Unter "Meßfehler" wurden jene Fälle eingereiht und nicht ausgewertet, bei denen eine unvollständige Urinsammlung bekannt oder die zeitgerechte Gabe der Ausschwemmdosis nicht eingehalten worden war.

Bei Ausscheidungswerten über 50 % lag der Verdacht nahe, daß Untersuchungen mit radioaktiven Substanzen vorangegangen waren.

4.2. Verteilung der pathologischen UET_I-Werte (n = 220)

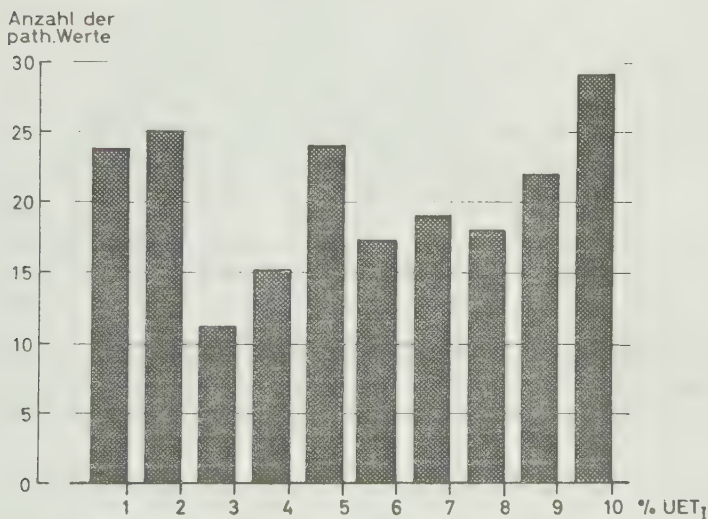


Abb. 5: Verteilung der pathologischen UET_I-Werte nach steigenden %-Werten der Ausscheidung (n = 220)

Wie die obige Darstellung zeigt, lagen fast 50 von 220 Werten im untersten Bereich von 0-2 % radioaktiver Ausscheidung. Eine zweite Häufung an pathologischen Werten ergab sich zwischen 4-5 % Ausscheidung, während die Ausscheidungswerte im Grenzbereich zwischen 8-10 % am häufigsten vorkamen.

4.3. Altersverteilung und Geschlechtszugehörigkeit der Patienten mit pathologischen Schilling-Testen

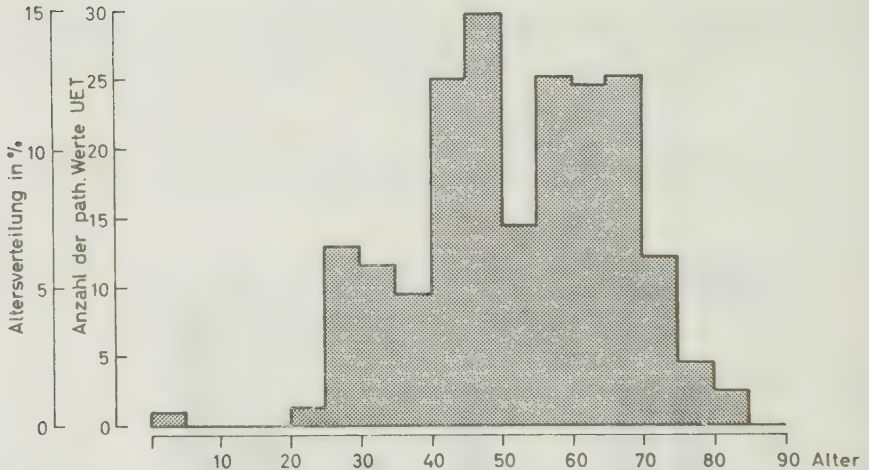


Abb. 6: Altersverteilung der pathologischen Schilling-Teste (n = 220)

Innerhalb des untersuchten Krankengutes zeigte sich bei den pathologischen UET_I -Werten keine gleichmäßige Altersverteilung der Patienten.

Die Fälle lassen sich in drei Altersgruppen gliedern:

1. die 25- bis 40-jährigen, die zusammen 17,3 % der Fälle stellten,
2. die 40- bis 50-jährigen, die zusammen 34,4 % der Fälle stellten,
3. die 50- bis 80-jährigen, die zusammen 46,0 % der Fälle stellten.

Hieraus ist eine deutliche Altersabhängigkeit der Vitamin B₁₂-Mangelerkrankung zu ersehen, wobei das Risiko in der 2. Gruppe doppelt so hoch liegt wie in der ersten. Die dritte Gruppe, die eine Spanne von 25 Lebensjahren umfaßt, weist genau so viele Fälle auf wie die Gruppen 1 und 2 zusammengekommen, die einen Altersunterschied von 30 Jahren beinhaltet.

Die Geschlechtszugehörigkeit gliedert sich folgendermaßen:

N = 161 82 Frauen
 79 Männer

4.4. Vorkommen der verschiedenen Syndrome

Im folgenden werden die durchgeführten Untersuchungsmethoden, die wichtigsten anamnestischen Angaben aus den Krankenblättern und die pathologischen Befunde tabellarisch und grafisch in abnehmender Häufigkeit dargestellt. (Tab. 3-10).

4.4.1. Hämatologisches Syndrom

Tabelle 3

Vorkommen hämatologischer Befunde im Krankengut (N=161)

Befunde	n	+	%
Sternalpunktion	38	35	92,2
Anämie	160	100	62,2
Serum-Eisen (erniedrigt)	61	33	54,1
Normochrome Anämie	100	38	38,0
Hyperchrome Anämie	100	36	36,0
Hypochrome Anämie	100	26	26,0
Schwere Anämie	100	17	17,0

Zeichenerklärung:

n = Anzahl der durchgeführten Untersuchungen bei Gesamtpatientengut mit pathologischem UET^c (N = 161)

+ = Anzahl der pathologischen Untersuchungsergebnisse

Von den 220 Patienten mit pathologischen UET_I-Werte ließen sich 161 als Fallstudien mit vollständigen Unterlagen weiterverfolgen. Davon konnten 46 Patienten (28,5 %) mit einer Diagnose entlassen werden, die dem Sammelbegriff "Hämatologisches Syndrom" einzuordnen waren, davon war bei 38 Patienten (23,6 %) die Einweisungsdiagnose "Hämatologisches Syndrom" gestellt worden.

Eine hohe Treffsicherheit der vermuteten hämopoetischen Veränderungen im Knochenmark zeigten die durchgeführten Sternalpunktionen, die bei 35 von 38 Personen (92,2 %) pathognomonisch waren.

Bei der Bestimmung des Hämoglobin-Gehaltes ergaben sich bei 100 Patienten (62,2 %) Anzeichen einer Anämie, deren Grenzwert bei Männern bei 14 g %, bei Frauen bei 12 g % Hb lag. 17 Patienten litten an einer schweren Anämie, deren Hb-Gehalt unter 8 g % gemessen wurde.

Der Hämoglobin-Wert des Einzelerythrozyten lag bei 38 von 100 anämischen Patienten im Bereich der Norm (Hb_E 30-33 μ u), bei 36 Patienten über 33 μ u und bei 26 Patienten unter 30 μ u.

Zusätzlich wurde bei 61 Patienten der Eisen-Gehalt im Serum bestimmt, der bei 33 Patienten (54,1 %) unter den Normalwerten lag.

4.4.2. Gastro-intestinales Syndrom

74 der 161 Patienten (46,0 %) mit pathologischem Schilling-Test ließen sich unter das gastro-intestinale Syndrom einordnen. Nur bei 27 Personen (16,8 %) war bereits bei der Einweisung der Verdacht einer Vitamin-B₁₂-Mangelerkrankung geäußert worden.

Bei den anamnestischen Erhebungen der untersuchten Patienten wurden folgende subjektive Beschwerden und Angaben ermittelt:

Tabelle 4

Anamnestische Angaben zum gastro-intestinalen Syndrom (N = 161)

Befunde	+	%
Schwäche, Müdigkeit	90	55,9
Magenbeschwerden	61	37,9
Gewichtsverlust	59	36,6
Erfolgte Magenoperation	37	23,0
Durchfälle	30	18,6

Zeichenerklärung:

+ = vom Patienten erhaltene anamnestische Angaben.

Von den anamnestisch erhobenen subjektiven Beschwerden der Patienten lagen Müdigkeit und Schwächegefühl an erster Stelle (55,9 %), gefolgt von Magenbeschwerden (37,9 %), einem deutlichen Gewichtsverlust in den letzten 6 Monaten (36,6 %), sowie Durchfällen (18,6 %). Fast 1/4 der Kranken (23 %) hatten bereits eine oder wiederholte Magenoperationen durchgemacht.

Weitere Einzelheiten über durchgeführte Magen-Darm-Untersuchungen, dabei angewandte Techniken und erhobene Befunde zeigt Tab. 5:

Tabelle 5

Durchgeführte Magen-Darm-Untersuchungen,
angewandte Techniken und erhobene Befunde (N = 161)

<u>Untersuchungsart</u>	<u>n</u>	<u>+</u>	<u>%</u>
Magensonde	84	53	63,1
- Subacidität	84	36	42,8
- Normacidität	84	31	36,9
- Anacidität	84	17	20,3
Magenbreipassage	69	42	60,8
Gastroskopie	31	24	77,3
- Darm-Biopsie	24	17	70,8
- atroph. Gastritis	24	14	58,3
Stuhlfettgehalt	40	5	12,5
Maldigestion	40	24	60,0
Pankreasfunktionstest	7	4	57,2
Enzymbestimmungen	60	12	20,0

Zeichenerklärung:

n = Anzahl der durchgeführten Untersuchungen

+ = Anzahl der pathologischen Ergebnisse

Die statistische Auswertung zeigt, daß in 53 von 84 mit Hilfe einer Magensonde durchgeführten Magenuntersuchungen ein pathologisches Ergebnis zu verzeichnen war (63,1 %). Die Magensaftverhältnisse lagen bei 36 Messungen (42,8 %) im subaciden Bereich, während 17 von 84 untersuchten Patienten (20,3 %) eine Anacidität des Magensaftes aufwiesen. Die übrigen Patienten (36,9 %) hatten einen normaciden Magensaft.

42 von 69 Röntgenbefunden (60,8 %) brachten den Verdacht auf pathologische Veränderungen im Magen-Darm-Trakt, was die Untersucher veranlaßte, bei 31 Patienten eine Gastroskopie mit

Gewebsentnahme durchzuführen, deren histologischer Befund in 24 Fällen (77,3%) pathologisch ausfiel. Davon fielen 14 Präparate (58,3%) durch eine Atrophie der Schleimhaut auf, die restlichen gliederten sich in Diagnosen wie Schleimhautpolypen, Carcinom, Ulcus ventriculi oder Hypertrophie der Schleimhaut.

Bei 24 Patienten schien es ratsam, eine Darm-Biopsie zu entnehmen, wobei in 17 Fällen (70,8 %) pathologische Gewebsbefunde diagnostiziert wurden.

Zusätzliche Stuhluntersuchungen ergaben bei 24 von 40 Patienten (60,0 %) Hinweise auf Maldigestion und bei 5 von 40 Proben (12,5 %) ein erhöhter Fettgehalt der Stuhlprobe. Bei 60 Patienten lagen Ergebnisse von Enzymbestimmungen (überwiegend LDH) vor, die 12mal (20,0 %) erhöhte Werte zeigten.

Spezielle Methoden zur Feststellung der Pankreasfunktionen ließen bei 4 von 7 Patienten (57,2 %) eine Pankreasinsuffizienz erkennen.

4.4.3. Neurologisches Syndrom

Bei unserem Patientenkollektiv von 161 Personen mit pathologischem Schilling-Test wurden in 109 Fällen (67,7 %) Diagnosen gestellt, die sich unter den Sammelbegriff "Neurologisches Syndrom" einordnen ließen. Eine entsprechende Einweisungsdiagnose wurde jedoch nur in 54 Fällen (33,5 %) angegeben.

Die folgende Tabelle gibt Auskunft über die Art und Häufigkeit der subjektiven Beschwerden, die unsere Patienten vorbrachten.

Tabelle 6

Anamnestische Angaben zum neurologischen Syndrom
(N = 161)

Befunde	+	%
Parästhesien	67	41,6
Parästhesien unt. Extr.	51	31,7
Muskelschwäche	44	27,3
Unsicherer Gang	39	24,2
Parästh. ob. Extrem.	32	19,9
Blasenstörungen	18	11,2
Kälteüberempfindlichkeit	15	9,3
Zungenbrennen	12	7,5

Zeichenerklärung:

+ = vom Patienten angegebene Beschwerden

67 von 161 Patienten (41,6 %) mit pathologischem UET klagten über Parästhesien, wobei vor allem die unteren Extremitäten betroffen waren. Über 1/4 der Untersuchten hatten seit geraumer Zeit eine zunehmende Muskelschwäche verspürt. 39 Patienten (24,2 %) war eine deutliche Unsicherheit beim Gehen aufgefallen. Blasen- oder Potenzstörungen wurden von 18 Patienten (11,2 %) angegeben. Nur 15 Patienten (9,3 %) war eine gewisse Überempfindlichkeit gegenüber Kälte aufgefallen, während 12 Kranke (7,5 %) ein deutliches Zungenbrennen verspürten.

In der folgenden Tabelle werden die vom untersuchenden Arzt erhobenen neurologischen Befunde aufgezeichnet:

Tabelle 7

Neurologische Befunde eines Vitamin B₁₂-Mangels (N = 161)

Befunde	+	%
Gestörte Oberflächensensibilität	51	31,7
Abgeschwächte Reflexe	41	25,5
Gestörte Tiefensensibilität	34	21,1
Areflexie	33	20,5
Eingeschränktes Vibrationsempfinden	31	19,3
Fehlende Bauchhautreflexe	20	12,4
Pyramidenbahnzeichen	18	11,2
Muskelatrophien	17	10,6
Hirnnervenausfälle	15	9,3
Spastik	12	7,5
Gestörter Lagesinn	11	6,8
Paresen	10	6,2
Trophische Störungen der Haut	6	3,7

Zeichenerklärung:

+ = positive Angaben

Wie Tabelle 7 zeigt, konnten bei 51 von 161 Patienten (31,7 %) Störungen der Oberflächensensibilität festgestellt werden, die bei über 10 % der Fälle häufiger vorkamen als Ausfälle der Tiefensensibilität. 1/4 der Untersuchten zeigte abgeschwächte Reflexe, bei 33 Personen unseres Krankengutes (20,5 %) wurde eine Areflexie diagnostiziert.

Ein eingeschränktes oder aufgehobenes Vibrationsempfinden wurde in 31 Fällen (19,3 %) gefunden, während bei 20 Patienten (12,4 %) die Bauchhautreflexe nicht ausgelöst werden konnten.

Hinweise auf eine Funktionsstörung des Pyramidenbahnsystems ergaben sich bei 18 Patienten (11,2 %).

Bei 17 von 161 Patienten (10,6 %) fielen deutliche Muskelatrophien auf.

Teilweisen oder totalen Ausfall einer der 12 Hirnnerven zeigten 15 Patienten (9,3 %).

12 Personen unseres Krankengutes (7,5 %) ließen spastische Zeichen erkennen.

Die Prüfung des Lagesinns ergab in 11 Fällen (6,8 %) eine deutliche Störung.

Angaben über Paresen verschiedener Schweregrade fanden wir in 10 Krankengeschichten (6,2 %) vermerkt.

Bei 6 Patienten (3,7 %) ließen sich trophische Störungen der Haut, meist an den Unterschenkeln, erkennen.

Als zusätzliche Untersuchungen zur Objektivierung neurologischer Ausfälle wurden folgende Methoden angewandt:

Tabelle 8

Zusatzuntersuchungen beim neurologischen Syndrom
(n = 44-53)

Untersuchungsart	n	+	%
Elektromyographie	53	41	77,4
Eiweißvermehrung des Liquors	40	19	47,5
Zellvermehrung über 10/3 Zellen	40	7	17,5
Elektroencephalographie	44	12	27,3

Zeichenerklärung:

n = Anzahl der durchgeführten Untersuchungen

+ = Anzahl der pathologischen Ergebnisse

Einen hohen Prozentsatz (77,4 %) an pathologischen Ergebnissen brachten die durchgeführten Elektromyografien, die bei 41 von 53 Untersuchten Zeichen einer peripheren Nervenläsion ergaben.

Bei 40 von 161 Patienten wurde Liquor entnommen, der in 65,0 % der Proben als pathologisch erschien. So betrug in 19 Fällen der Eiweißgehalt mehr als 1 Kafa, während nur 7mal eine Zellvermehrung von über 10/3 Zellen angegeben wurde.

Ein Elektroencephalogramm wurde bei 44 Patienten aufgezeichnet und deutete in 12 Fällen (27,3 %) auf Veränderungen der Hirnströme hin.

Von unserem Patientengut von 161 Personen wurden 23 mit der Diagnose "Funikuläre Spinalerkrankung" entlassen.

In Tabelle 9 wurden zum Vergleich die Befunde gegenübergestellt, die SPATZ (91) und ROSSLER (83) in einem Kollektiv von 300 bzw. 43 Patienten mit funikulärer Spinalerkrankung ermitteln konnten.

Tabelle 9

Vergleich eigener Befunde mit denen anderer Autoren
in Prozent

Befunde	Eigenes Krankengut n = 23	Spatz n = 300	Rössler n = 43
Parästhesien	82,6	83,5	84,0
Tiefensensibilität	43,5	69,0	81,0
Oberflächensensibil.	69,5	41,0	65,0
Ataxie	43,5	58,0	46,5
Areflexie	39,1	34,0	25,5
Hypotonie d. Muskul.	43,5	80,0	79,0
Blasenstörungen	26,1	26,5	30,0

In allen drei Gruppen stellten sich Parästhesien als der am häufigsten erhobene Befund mit über 80 % dar. Dagegen fanden sich in unserem Kollektiv weniger Patienten (43 %), die an einer Störung der Tiefensensibilität litten, als in den Gruppen von SPATZ (69 %) und ROSSLER (81 %).

Eine gestörte Oberflächensensibilität konnte bei unseren Patienten in fast 70 % der Fälle festgestellt werden, was den Ziffern von ROSSLER (65 %) etwa gleich kommt, während SPATZ nur eine Häufigkeit von 41 % der Fälle feststellte.

Die Angaben über fehlende Reflexe, ataktischen Gang und Blasenstörungen wurden in allen Gruppen mit ähnlichen Häufigkeitsziffern angegeben.

Hypotonie der Muskulatur konnte bei unseren 23 Patienten mit funikulärer Spinalerkrankung nur in 43 % diagnostiziert werden, in den beiden Vergleichsgruppen war diese jedoch fast in 80 % der Fälle aufgetreten.

4.4.4. Psychisches Syndrom

Über 1/4 der Entlassungsdiagnosen (27,9 %) ließen sich dem "Psychischen Syndrom" zuordnen. Bei 12 von diesen 45 Patienten war bei der Einweisung der Verdacht einer psychischen Veränderung ausgesprochen worden.

Tabelle 10 stellt die Symptome und Befunde der Patienten dar, die sich einer psychiatrischen Behandlung unterziehen mußten.

Tabelle 10

Symptome und Angaben beim psychischen Syndrom eines Vitamin B₁₂-Mangels (N = 161)

Befunde	+	%
Halluzinationen, Alkoholabusus	35	21,7
Merkschwäche, Antriebslosigkeit	32	19,9
Frühzeitiger, geistiger Abbau	15	9,3
Verwirrtheit	13	8,0

Aus Anamnese und Aufnahmebefunden ging in 35 Fällen (21,7 %) ein z.T. jahrelanger Alkoholabusus hervor, der mit Halluzinationen und Wahnideen einherging.

32 Patienten klagten über Merkschwäche und Antriebslosigkeit, während 15 Patienten (9,3 %) durch einen frühzeitigen, geistigen Abbau auffielen.

Bei 13 Patienten (8,0 %) machten sich Zeichen einer geistigen Verwirrtheit bemerkbar.

4.5. Häufigkeit der Syndrome und Anämieformen bei unterschiedlicher UET-Rate

Mit Hilfe des Computers konnten wir beliebige Kombinationen des diagnostischen Schlüssels zusammenstellen.

Wichtige Daten aus diesem Programm wurden in den folgenden Tabellen dargestellt:

Tabelle 11

Höhe der Urinexkretionsrate von Vitamin B₁₂
und Art des Ausfallsyndroms sowie der Anämieformen
(N = 161 = 100 %)

Befunde	Anzahl. d. Fälle	Gruppe I UET _I (0-3%)	Gruppe II UET _I (3-10%)	I : Verhältnis
Neurologisches Syndrom	109 (67,7%)	28 (25,7%)	81 (74,3%)	1:2,9
Gastro-intestinales Syn.	74 (45,9%)	21 (28,4%)	53 (71,6%)	1:2,5
Hämatologisches Syndrom	46 (28,5%)	17 (37,0%)	29 (63,0%)	1:1,7
Psychisches Syndrom	45 (27,9%)	8 (17,8%)	37 (82,2%)	1:4,6
Normochrome Anämie	38 (23,6%)	14 (36,9%)	24 (63,2%)	1:1,7
Hyperchrome Anämie	36 (22,4%)	20 (55,5%)	16 (44,5%)	1:0,8
Hypochrome Anämie	26 (16,3%)	5 (19,2%)	21 (80,8%)	1:4,2

In diesem Zusammenhang interessierte uns die Frage, ob die Höhe der Ausscheidung von Vitamin B₁₂ in einer bestimmten Korrelation zu der Art des Ausfallsyndroms sowie der Anämieformen steht.

Es wurden zur Klärung dieser Frage diejenigen Fälle gegenübergestellt, die in der UET-Ausscheidung weniger als 1/3 der normalen Menge (unter 3 %) zeigten gegenüber solchen mit Werten zwischen 3-10 % Ausscheidung von Radio-Vitamin-B₁₂.

Wie Tabelle 11 zeigt, liegt beim neurologischen und gastro-intestinalen Syndrom noch eine Verteilung von etwa 1:3 der Fälle mit 0-3 % bzw. 3-10 % radioaktive Ausscheidung vor. Dieses Verhältnis ist beim hämatologischen Syndrom stark zu Gunsten der ersten und beim psychischen Syndrom zu Gunsten der zweiten Gruppe verschoben; d.h. im vorliegenden Patientengut mit hämatologischem Syndrom überwog eindeutig die Gruppe mit niedrigster radioaktiver Ausscheidung (0-3 %), in der mit psychischem Syndrom lagen die Ausscheidungswerte weitgehend zwischen 3-10 %.

Ebenso scheint bei den vorgefundenen Anämieformen keine gleichmäßige Verteilung der Fälle mit stark und solcher mit mäßig verminderter Ausscheidung vorzuliegen.

Das Verhältnis beider Gruppen lag bei der normochromen Anämie bei 1:1,7, bei der hyperchromen Anämie bei 1:0,8 und bei der hypochromen Anämie bei 1:4,2; m.a.W. Fälle mit niedrigster Radio-Vitamin-B₁₂-Ausscheidung wurden bei normo- bzw. hyperchromer Anämie gefunden.

4.6. Kombinationen von Syndromen und Symptomen

Bei der Auswertung der Krankengeschichten war bereits aufgefallen, daß in vielen Fällen Symptome verschiedener Syndrome gleichzeitig aufgeführt waren.

Eine genaue Auswertung von Kombinationen der einzelnen Syndrome untereinander sowie die Häufigkeit zusätzlicher Faktoren wie Magenoperationen und Alkoholabusus zeigt die folgende Aufstellung.

Tabelle 12

Gleichzeitiges Auftreten verschiedener Syndrome
und Symptome (N = 161)

Kombinationen	Anzahl	Prozent
Gastro-intest. Syndrom mit neurolog. Ausfällen	48	29,8
Neurologisches Syndrom mit psychischen Veränderg.	36	22,4
Hämatologisches Syndr. mit psychischen Symptomen	7	4,6
Hämatolog. mit gastro-intest. u. neurolog. Symp.	10	6,2
Gastro-intest. Syndrom mit Alkoholabusus	20	12,5
Magenoperationen mit neurolog. Ausfällen	22	13,7

Bei 48 von 74 Patienten mit gastro-intestinales Syndrom wurden neurologische Ausfälle diagnostiziert, d.h. 48 von 161 Patienten (29,8 %) mit pathologischem UET wiesen gleichzeitig Symptome zweier Syndrome auf.

Fast ebenso häufig kam es zum gemeinsamen Auftreten von neurologischen Symptomen und psychischen Veränderungen. 36 Patienten (22,4 %) ließen diese Kombination der Befunde erkennen.

Wesentlich seltener kam ein hämatologisches Syndrom mit psychischen Alterationen vor; nur 7 Patienten (4,6 %) waren davon betroffen.

Dagegen wiesen 10 Personen unseres Patientengutes gleichzeitig Befunde des hämatologischen, des gastro-intestinalen und des neurologischen Syndroms auf.

Zur Frage, inwieweit Alkoholgenuß eine Rolle spielen könnte, wurden 20 Patienten (12,5 %) ermittelt, deren Diagnosen unter "gastro-intestinales Syndrom" fielen und die einen übermäßigen Alkoholgenuß angaben.

22 von 37 magenresezierten Patienten mit pathologischem Schillingtest litten unter neurologischen Störungen.

4.7. Wiederholungstest mit Intrinsic-Factor

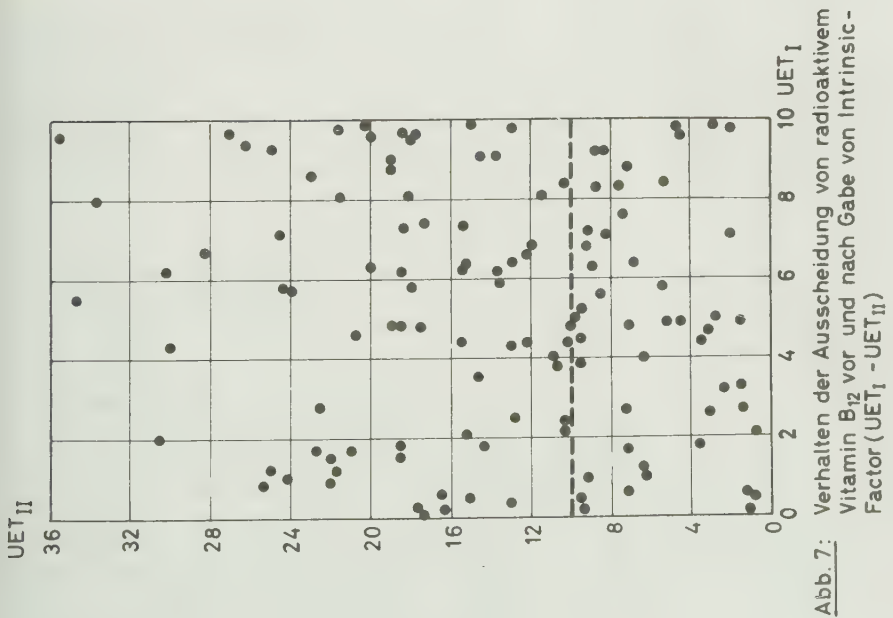
Wie bereits erwähnt, wurde bei allen Patienten mit einer Radio-Vitamin-B₁₂-Ausscheidung unter 10 % eine Wiederholung des Testes mit I.F.-Gabe (UET_{II}) empfohlen.

Von den 220 betroffenen Patienten stellten sich jedoch nur 125 Personen einem UET_{II}.

Abbildung 7 zeigt die Streuung der kombinierten UET_I/UET_{II}-Testergebnisse unter Angabe der Normgrenze von 10 % (gestrichelte Linie).

Abbildung 7

Ausscheidung von radioaktivem Vitamin B₁₂
vor und nach I.F.-Gabe (n = 125)



Daraus wird ersichtlich, daß bei fast 2/3 der Patienten (61,6 %) eine Erhöhung der Vitamin B₁₂- Ausscheidung in dem Normbereich stattfand, während 48 Patienten (38,4 %) weiterhin unter der 10 %-Grenze blieben.

Vollständige Krankengeschichten konnten von 99 der 125 UET_{II}-geprüften Patienten ausgewertet werden.

Es sollte der Frage nachgegangen werden, ob und welche Unterschiede im klinischen Bild zwischen Gruppe I (mit Anstieg des UET_{II}) und Gruppe II (ohne Anstieg des UET_{II}) zu erkennen sind.

Dazu kamen die schon bekannten 66 Punkte des "diagnostischen Schlüssels" zur Anwendung. Tabelle 13 gibt Auskunft über die Häufigkeitsziffern der wichtigsten Daten innerhalb der 4 Syndrome.

Tabelle 13

Vergleich der wichtigsten Symptome
und Befunde von Patienten in Gruppe I (mit Anstieg)
und Gruppe II (ohne Anstieg) (n = 99)

Befunde	Gruppe I			Gruppe II			Differenz
	(mit Anstieg d. UET _{II})			(ohne Anstieg d. UET _{II})			
	n	+	%+	n	+	%+	
<u>Hämatolog. Syndrom</u>	65	20	30,8	34	5	14,7	16,1
Anämie	65	23	35,4	34	21	61,7	26,3
Ohne Anämie	65	42	64,6	34	13	38,3	26,4
Normochrome Anämie	23	8	34,8	21	9	42,8	8,0
Hypochrome Anämie	23	2	8,7	21	8	38,0	29,3
Hyperchrome Anämie	23	13	56,5	21	4	19,0	47,5
Sternalpunktat	12	12	100,0	11	6	54,5	45,5
<u>Gastro-intest. Syndr.</u>	65	28	43,1	34	14	41,2	0,9
Gastroskopie	12	11	91,6	8	4	50,0	41,6
Anacidität	42	8	19,1	24	3	12,5	6,6
Magenoperationen	65	15	23,1	34	11	32,4	9,3
Durchfälle	65	5	7,2	34	7	20,6	13,4
Maldigestion	13	11	84,6	9	4	44,4	40,2
<u>Neurologisches Syndr.</u>	65	49	75,4	34	24	70,7	4,7
Parästhesien	65	26	40,0	34	17	50,0	10,0
Parästh. ob. Extr.	65	12	18,5	34	13	38,3	19,8
Tiefensens.störg.	65	13	20,0	34	11	32,4	12,4
Vibrationsempf.	65	8	12,3	34	11	32,4	20,1
Spastik	65	7	10,8	34	9	26,5	15,7
Paresen	65	6	9,2	34	7	20,6	11,4
Areflexie	65	18	27,7	34	6	17,6	10,1
Pyramidenbahnzeichen	65	9	13,8	34	7	20,6	6,8
EMG	25	21	84,0	12	9	75,0	9,0
Liquorbefund	26	16	61,5	10	5	50,0	11,5

Befunde	Gruppe I (mit Anstieg d. UET _{II})			Gruppe II (ohne Anstieg d. UET _{II})			Differenz
	n	+	%+	n	+	%+	
<u>Psychisches Syndrom</u>	65	17	26,1	34	13	38,3	12,2
Merkschwäche	65	12	18,5	34	9	26,5	8,0
Halluz., Alkohol	65	12	18,5	34	9	26,5	8,0

Zeichenerklärung:

n = Anzahl der durchgeführten Untersuchungen bzw. Befunde

+ = Anzahl der pathologischen Ergebnisse

Auch bei dieser Teilgruppe von 99 ausgewerteten Krankengeschichten zeigte sich ein Zahlenverhältnis von Gruppe I (mit Anstieg des UET_{II}) zu Gruppe II (ohne Anstieg des UET_{II}) wie 2:1 (65:34 Patienten).

In Gruppe I lag in der Reihenfolge vorgefundener Syndrome das neurologische an der Spitze (75,4 %), gefolgt vom gastro-intestinalen Syndrom (43,1 %), dem hämatologischen (30,8 %) und dem psychischen Syndrom (26,1 %).

In Gruppe II führte ebenfalls das neurologische Syndrom (70,7 %) vor dem gastro-intestinalen (41,2 %) und dem psychischen Syndrom (38,3 %), während das hämatologische Syndrom mit nur 5 Fällen (14,7 %) vertreten war. Damit waren die größten Differenzen zwischen beiden Gruppen mit über 10 % innerhalb des hämatologischen und des psychischen Syndroms zu verzeichnen.

Innerhalb des hämatologischen Syndroms zeigten sich deutliche Unterschiede bei den Befunden der hyperchromen Anämie (Gruppe I: Gruppe II = 56,6 : 19,0 %) und der pathologischen Sternalpunktate (I:II = 100:54,5 %).

beim gastro-intestinalen Syndrom fielen vor allem die unterschiedliche Häufigkeit der pathologischen Gastroskopiebefunde auf (I:II = 91,6:50,0 %) sowie die Ergebnisse der Stuhluntersuchungen auf Malabsorption/Maldigestion (I:II = 84,6:44,4 %).

Sowohl beim neurologischen als auch beim psychischen Syndrom bewegten sich die Häufigkeitsziffern innerhalb dieser Gruppen in wesentlich geringeren Grenzen (Differenz von 4,7 - 20,1 %).

Diskussion

Unter Berücksichtigung einer Normgrenze von 10 % erbrachte der Schilling-Test von insgesamt 1137 untersuchten Patienten bei 220 Personen (19,35 %) einen pathologischen UET_I -Wert mit einem Mittelwert von $5,4 \pm 3,1$ %. Eine ähnlich hohe Häufigkeit an pathologischen Werten wurde von SPATZ u. Mitarb. (90) an den Münchner Universitätskliniken bereits 1968 an einem Patientenkollektiv von 520 Personen ermittelt (26,5 %). PRIBILLA untersuchte 1957 an der Kölner Nervenklinik 116 Kranke und konnte mit Hilfe des SCHILLING-Testes bei 57 (49,2 %) eine Vitamin B_{12} -Resorptionsstörung feststellen (78).

Von den 876 UET_I -Werten, die über 10 % lagen, ließ sich ein Mittelwert von $22,6 \pm 3,5$ % berechnen, was einer normalen Schwankungsbreite von 19,1 bis 27,1 % entspricht. Dieser errechnete Mittelwert kommt den Berichten anderer Autoren weitgehend gleich, wie von LOUS u. SCHWARTZ (1957) mit einem Mittelwert = 23,0 %, CALLENDER u. EVANS (1955) Mittelwert = 26,0 % und PRIBILLA (1958) Mittelwert 22,0 % bei einem Kollektiv von 20-33 Patienten. Etwas höhere Werte gibt HEINRICH (1955) bei 260 Patienten mit 30,0 % und (1959) bei nur 18 Patienten mit einem Mittelwert von 38,0 % an.

Die Streuung der pathologischen UET_I -Werte (Abb. 1) in unserem Patientengut ist nicht einheitlich. Ein erster Häufigkeitsgipfel der Werte liegt zwischen 0-2 % ($n = 49$), ein zweiter bei 4-5 % ($n = 24$) und ein dritter zwischen 9-10 % ($n = 29$), wobei der letztere als grenzwertig bezeichnet werden kann.

Schon HEINRICH sowie CALLENDER (46, 18) u.a. weisen auf die Tatsache hin, daß sich das Bild einer Vitamin B_{12} -Mangelkrankung oft nur langsam entwickelt und so ein Stadium der verminderten Resorption im Organismus durchlaufen wird.

Nach genetischen Studien von CALLENDER und DENBOROUGH (18) an Familienangehörigen von Perniziösa-Kranken ist ebenso bekannt, daß ein "präperniziöser" Zustand existiert. Auch spricht der Umstand, daß nicht alle Patienten eine völlig gestörte Resorption hatten, sondern noch über eine gewisse Restresorption durch Produktion von Intrinsic-Factor verfügten, für mögliche subnormale Werte.

In unserem Kollektiv wurde bei 6 Patienten mit UFT_I -Werten zwischen 9 und 10 % ein Wiederholungstest mit I.F. gemacht.

Tabelle 14

Patient	Wert	Anstieg	Diagnosen
E.G.	9,8	kein	Alkoholabusus, abnorme Persönlichkeit
B.P.	9,2	"	Hepatopathie, Pyeloneph., Gicht, Hypert.
K.C.	9,2	"	V.a. funikuläre Spinalerkrankung
S.K.	9,6	"	Hirnatrophie, Korsakoff-Syndrom
S.A.	9,9	"	Altersparanoid
W.H.	9,8	"	Polyneuropathie, Diabetes mell., Anfälle

Alle Patienten hatten norma- bis subacide Magensaftverhältnisse, einer wies eine normochrome Anämie auf, vier hatten neurologische Ausfälle und fünf zeigten psychische Veränderungen. Keiner der Patienten fiel durch Zeichen eines gesicherten Malabsorptionssyndroms auf. Es waren jedoch Zweitschädigungen wie Alkoholabusus, Leberparenchymschäden und Diabetes mellitus vorhanden, woraus eine gewisse Vitamin B_{12} -Resorptionsstörung zu erklären ist. Aus diesem Grunde sollte man die Fälle mit einem verminderten UFT_I im Bereich von 8-10 % radioaktiver Ausscheidung als "grenzwertig" bezeichnen und zunächst eine Wiederholung des Testes empfehlen.

Vergleiche von Laborwerten hängt meist der Nachteil an, daß sie aus technischen Gründen nur indirekt verglichen werden können. Die Auswertung unseres mit Hilfe des Schillingtestes selektierten Patientenkollektivs wurde dadurch auch direkt vergleichbar, da diese sowohl an demselben Labor gemacht als auch auf den gleichen Standard eingestellt worden war.

Mit dem Test ist es möglich, sowohl Störungen der I.F.-Produktion in der Magenschleimhaut wie Resorptionsstörungen im Darm objektiv zu erkennen. Beim Vorhandensein geeigneter Meßgeräte und geschultem Personal ist der Schillingtest relativ einfach durchzuführen, vorausgesetzt, daß gewisse Störfaktoren ausgeschlossen werden. So muß von Seiten des Patienten das genaue Sammeln des Urins über 24 Stunden gewährleistet sein. Das Pflegepersonal hat darauf zu achten, daß 2 Stunden nach der oralen Gabe von Radio-Vitamin-B₁₂ die vorgeschriebene Menge an Depot-Vitamin-B₁₂ i.m. injiziert wird. Da Vitamin B₁₂ glomerulär filtriert wird, kann auch durch eine eingeschränkte Nierenfunktion ein falsch negatives Testergebnis vorgetäuscht werden. Ferner sollte darauf geachtet werden, daß erst 3 Stunden nach der oralen Gabe die erste Nahrungsaufnahme erfolgt, um das radioaktiv markierte Vitamin B₁₂ nicht durch Vitamin B₁₂ aus der Nahrung zu verdünnen. Bei Voruntersuchungen mit radioaktiven Stoffen sollte 24 Stunden vor dem Test Urin gesammelt und die darin befindlichen Aktivität gemessen werden.

Über die Frage, welches Syndrom in unserem Patientengut am häufigsten auftrat, gibt Tabelle 11 Auskunft. Es zeigte sich dabei, daß bei den 161 untersuchten Patienten das neurologische Syndrom mit 67,7 % an erster Stelle liegt, gefolgt vom gastro-intestinalen (46,0 %), dem hämatologischen (28,5 %) und dem psychischen Syndrom (27,9%).

Nach Tabelle 12 zeigten sich in 48 Fällen (29,8 %) Kombinationen von neurologischen und gastro-intestinalen Befunden, in 36 Fällen (22,4 %) solche mit psychischen Veränderungen und in 22 Fällen (13,7 %) mit Lagenoperationen. Bei 10 Patienten (6,2 %) lag ein hämatologisches sowie ein gastro-intestinales Syndrom mit neurologischen Ausfällen vor.

Es ist daraus ersichtlich, daß es nur selten klar abgrenzbare Krankheitsbilder gibt, sondern daß fließende Übergänge zwischen den einzelnen Syndromen die Regel sind.

Aus der Fülle der im Vitamin B₁₂-Mangel-Komplex erhobenen Einzelmerkmale wurde mit Hilfe des "diagnostischen Schlüssels" die Häufigkeit der Einzelbefunde im Rahmen der 4 großen Syndrome ermittelt.

1. hämatologisches Syndrom:

Bei 161 untersuchten Patienten mit pathologischem UET_I wurde bei 100 Personen (62,2 %) eine Anämie nachgewiesen. Dieser Prozentsatz kommt nahe an die Werte von WIECK (100), der bei 100 Personen in 63 % der Fälle eine Anämie vorfand. Bei SPATZ (90) und bei ROSSLER (83) betrug ihre Häufigkeit bei 90 Patienten 50 % bzw. 43 % bei 47 Patienten. Innerhalb der festgestellten Anämieformen war kaum ein Unterschied in der Häufigkeit zwischen normo- und hyperchromer Anämie (38 bzw. 36 %) zu erkennen; jedoch trat die hypochrome Anämie mit 26 % deutlich seltener auf. Vergleichszahlen über die Häufigkeit festgestellter Anämieformen liegen bei SPATZ (90) vor. Von 90 Patienten mit funikulärer Spinalerkrankung litten 13 % an einer normochromen und 26 % an einer hyperchromen Anämie. WIECK (100) fand bei 100 Patienten mit funikulärer Spinalerkrankung in 42 % der Fälle eine megaloblastische Anämie, während 37 % der Patienten keinerlei hämatologischen Befunde aufwiesen. Dies entspricht der in unserem Patientengut gefundenen Häufigkeit von 37 % der Fälle, bei denen ein normales Blutbild vorlag.

Die Bedeutung des Sternalpunktates im Rahmen einer Vitamin B₁₂-Mangelerkrankung läßt sich aus der Häufigkeit der ermittelten pathologischen Befunde beleuchten. Von 38 durchgeführten Sternalpunktaten zeigten 35 (92,2 %) Veränderungen mit einer auffallenden Zellvermehrung der erythropoetischen Vorstufen. SPATZ (90) berichtet 1968 über 31 Sternalpunktionen an Patienten der Medizinischen Universitätskliniken München, von denen 14 (45,1 %) einen pathologischen Befund aufwiesen. Dies zeigt, daß die Indikation zur Sternalpunktion in den letzten Jahren zwar weniger großzügig gestellt wurde, sich jedoch die Treffsicherheitsquote um mehr als verdoppelt hat. Die Sternalpunktion darf somit als eine wesentliche diagnostische Methode bei Verdacht auf Vitamin B₁₂-Mangelerkrankungen bezeichnet werden.

2. Gastro-intestinales Syndrom:

Gastro-intestinale Störungen wurden wesentlich häufiger (46 %) diagnostiziert als hämatologische. Dieses gehäufte Vorkommen von pathologischen Veränderungen im Verdauungstrakt wird auch von anderen Autoren beschrieben, die darauf hinweisen, daß diese oft als Vorläufer einer Vitamin B₁₂-Mangelerkrankung angesehen werden müssen. SPATZ (90) konnte sie in 61 % seiner Fälle nachweisen. WIECK (100) fand in seinem Patientenkollektiv immer, ERBSLÖH fast immer eine Anacidität des Magensaftes. Diese hohe Rate konnte in unserem Krankengut nicht nachgewiesen werden. Wir fanden bei 84 Magensaftanalysen nur 17mal (20,3 %) eine histaminrefraktäre Anacidität und bei weiteren 36 Personen (42,8 %) eine Subacidität des Magensaftes. Diese Angaben entsprechen den Ergebnissen von BODECHTEL und SCHRADER (13), die in 50 bis 75 % der Fälle freie Salzsäure vorfanden.

Analog den Störungen der Säureverhältnisse im Magen (63 %) weist die Magenbreipassage in 61 % pathologische Veränderungen auf. Desgleichen scheint der gesamte übrige Verdauungstrakt in seiner Funktion gestört zu sein, denn bei 24

von 40 (60 %) auf Maldigestion untersuchten Patienten wurden Resorptionsstörungen aufgedeckt. Dabei wurde der Xylose-Belastungstest der Vorzug gegeben. Auch der hohe Prozentsatz von pathologischen Gastroskopiebefunden (77 %) mit überwiegend atrophischen Gastritiden (58 %) ist als Zeichen einer gastrischen Störung zu werten.

Unter dem veränderten Milieu der Säureverhältnisse ist es verständlich, daß sich eine pathologische Darmflora entwickeln kann, die sich negativ auf die Vitamin B₁₂-Resorption auswirkt. Nach dem Begriff der Malabsorption und Maldigestion nach REINWEIN (80) werden zugeführte Stoffe gar nicht bzw. in unzureichender Menge aufgenommen oder essentielle Nahrungsstoffe in anormaler Menge wieder über den Darm ausgeschieden.

So lassen sich auf Grund eines erhöhten Eiweißverlustes z.T. die beschriebenen neurologischen Ausfälle bei einem gastro-intestinalen Syndrom erklären, da die Ganglienzellen des Nervensystems einen besonders hohen Eiweißumsatz aufweisen. In diesem Zusammenhang sei auch auf die schädigende Wirkung eines übermäßigen Alkoholkonsums hingewiesen, wie sie sich bei 20 Patienten mit nachgewiesenen Vitamin B₁₂-Resorptionsstörungen in Form von gastro-intestinalen Symptomen äußert.

Neurologisches Syndrom:

Wie bereits zu Beginn erwähnt, setzte sich unser Patientengut aus Kliniken unterschiedlicher Fachrichtung zusammen. Das hatte zur Folge, daß wir die ermittelten Prozentzahlen der angegebenen Ausfallerscheinungen nicht ohne Vorbehalt mit anderen Literaturangaben vergleichen konnten, da deren Patientengut nur aus neurologischen Kliniken stammte. Anhand der Krankenblätter war nicht mit Sicherheit zu erkennen, ob und wie ausführlich der untersuchende Arzt die für einen Vitamin B₁₂-Mangel wesentlichen Prüfungen vorgenommen hatte.

Wir verglichen deshalb nur die Daten unseres Patientenkollektivs mit gesicherter funikulärer Spinalerkrankung (n = 23) mit denen von SPATZ (91) und RÖSSLER (83).

Wie Tabelle 9 zeigt, scheinen nur in den Angaben über die Häufigkeit der Tiefensensibilitätsstörungen und der Muskelschwäche größere Abweichungen von denen anderer Autoren zu bestehen. Sie waren bei uns beidesmal nur in 43,5 % der Fälle festgestellt worden, während sie SPATZ (91) in 70-80 % und RÖSSLER (83) in ca. 80 % der Fälle vorfand.

Sowohl bei unserem Gesamtpatientengut als auch bei den 23 Fällen mit funikulärer Spinalerkrankung steht die Angabe über Parästhesien mit einer Häufigkeit von knapp 42 % bzw. 82 % an erster Stelle. Hierbei waren die unteren Extremitäten häufiger betroffen als die oberen (31,7 bzw. 19,9 %).

Störungen der Oberflächensensibilität werden nach WIECK (101) oft als Frühzeichen einer funikulären Spinalerkrankung bezeichnet. Auch bei unseren Patienten (n = 161) wurden sie als zweithäufigste Ausfallserscheinung mit fast 32 % - und mit fast 70 % im Teilkollektiv (n = 23) - aufgeführt. Entsprechende Vergleichszahlen aus einem neurologischen Patientengut liegen von SPATZ (91) mit 41 %, von RÖSSLER (83) mit 65 % und WILD (105) mit 47 % der Fälle vor.

Die im allgemeinen erst später auftretenden Störungen der Tiefensensibilität waren bei unseren 161 Patienten in 21 % der Fälle vertreten. Diese Häufigkeitsziffer liegt weit unter den Angaben von SPATZ (91) mit 69 % und von RÖSSLER (83) mit 81 % bei einem neurologischen Patientengut. Dies mag einmal seine Ursache in der oben kritisierten Verlässlichkeit der Untersuchungen haben, zum anderen konnten wir jedoch in einer vergleichbaren Gruppe von 23 Patienten mit funikulärer Spinalerkrankung auch nur eine Häufigkeit von 43,3 % ermitteln.

Zeichen motorischer Schwäche waren bei 44 von 161 Patienten (27,4 %) bzw. bei 43 % der 23 Patienten aufgefallen. Auch hier liegen die Vergleichszahlen von SPATZ mit 80 % und RÜSLEK mit 79 % wesentlich höher.

ERBSLÖH u. Mitarb. (29) berichten, daß der Kliniker immer wieder mit polyneuritisch anmutenden Bildern eines Vitamin B₁₂-Mangels konfrontiert werden, sodaß schon vom "polyneuritischen Typ" der funikulären Spinalerkrankung gesprochen wurde. .

Obgleich histologische Untersuchungen nicht dagegen sprechen, daß neben den allgemeinen Schädigungen der Markscheiden und Achsenzylinder im Zentralnervensystem auch Veränderungen an den peripheren Nerven möglich sind, wurden bisher periphere Nervenläsionen als typisches Zeichen eines Vitamin B₁₂-Mangels noch in Zweifel gezogen (69). Mit Hilfe des Elektromyogramms konnten wir bei 41 von 53 untersuchten Patienten (77,5 %) Zeichen einer peripher-neurogenen Schädigung nachweisen. WERNER (98) fand in 9 von 20 Fällen einen pathologischen EMG-Befund. Der hohe Prozentsatz der pathologischen EMG-Befunde (77,4 %) berechtigt wohl zu dem Hinweis, daß bei polyneuritischen Bildern differentialdiagnostisch auch ein Vitamin B₁₂-Mangelsyndrom in Erwägung gezogen werden sollte.

Als ein häufig angegebenes Merkmal einer Vitamin B₁₂-Mangel-erkrankung gilt die spinale Ataxie mit Gangunsicherheit, wie sie bei unseren Patienten nur in 24 % der Fälle erwähnt wurde. Auch hierbei sollte man wieder die Tatsache in Betracht ziehen, daß der nicht neurologisch geschulte Untersucher solche Störungen in manchen Fällen als "Schwindelanfall" oder "psychogene" Bewegungsstörung gedeutet haben mag. Dagegen findet sich in den drei vergleichbaren Gruppen mit funikulärer Spinalerkrankung fast einheitlich eine Häufigkeit um 50 %.

Psychisches Syndrom:

Es finden sich in der Literatur eine Reihe von Angaben (108, 102, 61, 16), wo häufig mit der Entwicklung neurologischer Störungen oder mit einer perniziösen Anämie krankhafte seelische Veränderungen einhergehen. WIECK (100) fand bei 77 % seiner Kranken mit funikulärer Spinalerkrankung fließende Übergänge zu psychotischen Manifestationen einer B₁₂-Avitaminose. Die Häufigkeitsangaben variieren hier - in Abhängigkeit vom verwendeten Psychosebegriff - ganz beträchtlich und reichen von 20 % bis über 70 % (92, 103, 104, 32).

Unter unserem Patientenkollektiv von 161 Patienten fielen 45 (27,9 %) durch psychische Veränderungen auf. Übereinstimmend mit anderen Autoren (100, 104) wurde bei einem großen Teil unserer Patienten neben einem psychischen Syndrom zugleich neurologische Ausfälle gefunden (22,4 %). Dagegen fand sich nur in 7 Fällen eine Kombination von hämatologischem und psychischem Syndrom, wobei sicherlich gewisse psychische Alterationen nicht beachtet und niedergeschrieben worden sind.

Bemerkenswert ist, daß fast 22 % der Patienten einen regelmäßigen und meist übermäßigen Alkoholgenuß angaben; diese Gruppe machte auch den größten Teil der 32 Patienten aus, die über eine zunehmende Merkschwäche und Antriebslosigkeit klagte.

Inwieweit diese Befunde ursächlich auf den festgestellten Vitamin B₁₂-Mangel oder auf Zweiterkrankungen zurückgehen, konnte aus den vorliegenden Fallstudien nicht geklärt werden.

Verglichen mit der Häufigkeit der anderen Syndromen bei einem Vitamin B₁₂-Mangel erscheint das hämatologische Syndrom nicht mehr die Hauptrolle zu spielen; vielmehr rücken gastro-intestinale Befunde, insbesondere aber neurologische Ausfälle in den Vordergrund.

Dies kommt den Forderungen verschiedener Autoren nach, daß bei entsprechenden neurologischen Ausfällen stets auch an einen Vitamin B₁₂-Mangel als Differentialdiagnose gedacht werden sollte.

Ein Vergleich der Aktivitätsausscheidung bei 99 Patienten mit und ohne Anstieg des UET_{II}-Wertes nach Intrinsic-Factor-Gabe erlaubt einen Einblick in die bekannten Symptomenkomplexe der Resorptionsstörung durch Malabsorption und der perniziösen Anämie durch Intrinsic-Factor-Mangel. Hierbei zeigte sich bei Gruppe I (mit Anstieg) das typische Bild der hyperchromen Anämie (56,5 %) und ein in allen Fällen verändertes Sternalpunktat. Dies weist deutlich auf das Bild einer perniziösen Anämie hin. Demgegenüber finden sich in Gruppe II (ohne Anstieg) fast doppelt so viele Fälle von Anämie, fast ausschließlich in normo- bis hypochromer Form, was andere Ursachen der Anämie vermuten lassen, wie Blutverlust, Fe-Mangel, Folsäure-Mangel u.ä.

Die Annahme, daß es sich nach einem signifikanten Anstieg der Radio-Vitamin B₁₂-Ausscheidung nach I.F.-Gabe um eine Störung der I.F.-Produktion handeln müsse, wurde in der Patientengruppe I mit gastro-intestinalem Syndrom auch durch das Auftreten pathognomonischer Symptome bewiesen. In Gruppe I zeigte sich erwartungsgemäß ein hoher Prozentsatz an pathologischen Gastroskopiefunden. Sie lagen fast doppelt so hoch wie in Gruppe II (ohne Anstieg). Ein Ausfall der Drüsenfunktion, wie er sich durch Anacidität des Magensaftes und Maldigestion des Darmtraktes anzeigen kann, war in Gruppe I um 1/3 häufiger in erster und doppelt so hoch in letzter Untersuchungsmethode vertreten. Trotz nachgewiesener Resorptionsstörung für Vitamin B₁₂ ist in Gruppe II der Prozentsatz der Maldigestionsuntersuchungen nur in der Hälfte der Fälle pathologisch, was wahrscheinlich in der geringen Zahl der vorgenommenen Untersuchungen seine Ursache hat.

Neurologische Ausfälle wurden zum überwiegenden Teil bei Patienten der Gruppe II (ohne Anstieg) festgestellt. Dies gilt in gleichem Maße auch für das psychische Syndrom. Wie aus dem Ergebnis des SCHILLING-Testes zu erkennen ist, handelt es sich hier um die Patientengruppe, deren Vitamin B₁₂-Mangel offensichtlich auf eine Resorptionsstörung im Verdauungstrakt zurückzuführen ist. Auf Grund dieser Tatsache könnte man die ermittelten Untersuchungsbefunde in das Bild einer alimentär dystrophischen Polyneuritis im Rahmen eines Malabsorptionssyndroms einreihen, wobei toxische Substanzen - wie etwa Alkohol - pathogenetisch durchaus eine Rolle spielen könnten.

Bei Gruppe I fällt nicht nur auf, daß insgesamt weniger neurologische Ausfälle verzeichnet wurden, sondern daß hier ein häufigeres Auftreten von Areflexien und pathologischen EMG-Befunden vorhanden ist. Nach NOELLE (71) werden Areflexie, EMG-Befund und akrodistale Parästhesien als Merkmale der sensiblen Polyneuritis charakterisiert.

Die Geschlechtszugehörigkeit scheint keine eindeutige Rolle zu spielen. In unserem Patientengut waren von 161 Personen fast gleich viele Männer wie Frauen vertreten (82:79), wogegen anderen Autoren (32, 29) ein leichtes Überwiegen bei Frauen aufgefallen war. WINTROBE (107) hingegen schrieb, daß in England und den USA mehr Männer als Frauen von einer perniziösen Anämie betroffen seien.

Die Altersverteilung unserer Fälle stimmt weitgehend mit anderen Literaturangaben überein. SCHAUMANN und SALTZMANN (85) fanden unter ihren Patienten mit funikulärer Spinalerkrankung eine Häufung zwischen dem 4. und 7. Lebensjahrzehnt. Auch FRÖSCHER (32) zeigte ein "Häufigkeitsplateau" zwischen dem 45. und 65. Lebensjahr, während ERBSLÖH (27) von einem "Gipfel" zwischen dem 50. und 60. sowie einem "Vorgipfel" zwischen dem 40. und 45. Lebensjahr spricht.

Obgleich in unserem Patientengut eine nicht geringe Anzahl von jüngeren Patienten betroffen ist, scheinen Personen jenseits des 40. Lebensjahres deutlich häufiger erkrankt zu sein. Dies dürfte seine Ursache einmal in der abnehmenden Resorptionsfähigkeit im Rahmen einer altersbedingten, allgemeinen Stoffwechselschwäche haben, zum andern in der Tatsache, daß vom Zeitpunkt der ersten Symptome bis zur Diagnosestellung oft Jahre vergehen. WIECK (100) berichtet von einem Extremfall, bei dem die endgültige Diagnose erst nach 20 Jahren gestellt wurde. Im Mittel verstreichen etwa 2 Jahre, bis das Krankheitsbild der Vitamin B₁₂-Resorptionsstörung mit seinen klinischen Symptomen erkannt wird.

Zusammenfassung:

1. Nach einem kurzen geschichtlichen Überblick wird auf das Vorkommen und die biologische Wirkung des Vitamins B₁₂ hingewiesen, sowie eine Reihe von Möglichkeiten aufgezählt, wie es zu Mangelercheinungen im Organismus kommen kann. Die klinischen Symptome und die ursächlichen pathologisch-anatomischen Veränderungen werden aufgezeigt. Es folgt eine Darstellung der bislang bekannten diagnostischen Verfahren und der verschiedenen Möglichkeiten, einen Vitamin B₁₂-Mangel zu behandeln.
2. Von 1969 - 1972 wurde in der Klinik und Poliklinik für Radiologie der Universität München bei 1137 Patienten der Urinexkretions-Test (Schilling-Test) durchgeführt. Davon lagen 876 UET_I-Werte (80,6 %) mit einem Mittelwert von $22,6 \pm 3,5$ im Normbereich. 220 Patienten (19,4 %) zeigten pathologische Werte unter 10 % Co⁵⁸-Vit. B₁₂-Ausscheidung bei einem Mittelwert von $5,4 \pm 3,1$. Die Streuung der pathologischen Werte war nicht gleichmäßig, sondern wies Häufungen im Bereich von 1-2 %, 5 % und 9 % auf. Von 6 Patienten, deren UET_I-Wert zwischen 9 und 10 % lag, ließen sich die Ergebnisse bei fehlendem Anstieg der Resorption nach Intrinsic-Factor-Gabe nicht eindeutig in den pathologischen oder subnormalen Bereich (grenzwertig) einordnen.
- 3.0. Anhand eines umfangreichen "diagnostischen Schlüssels" (66 Punkte) konnten wir insgesamt 161 vollständige Krankheitsgeschichten mit folgenden Ergebnissen auswerten:
 - 3.1. Neurologische Befunde traten in 67,7 % der Fälle (109 Patienten) am häufigsten auf. Dabei standen Parästhesien (67 = 41,6 %), vor allem der unteren Extremitäten (51 = 31,7 %), sowie motorische Schwäche (44 = 27,4 %) und Gangunsicherheit (39 = 24,2 %) im Vordergrund.

Bei 41 von 53 (77,5 %) der durchgeführten Elektromyogramme waren bereits Schädigungen der peripheren Nerven im Sinne eines polyneuritischen Krankheitsbildes zu erkennen.

26 von 40 (65,0 %) der Liquoruntersuchungen wiesen eine Eiweiß- oder Zellvermehrung auf bei dominierenden Hinterstrangsymptomen.

- 3.2. Gastro-intestinale Befunde standen bei 74 von 161 Patienten (45,9 %) als Hauptsyndrom im Vordergrund. Anamnestisch imponierten in dieser Gruppe Müdigkeit und Schwäche bei 90 (55,9 %), Magenbeschwerden bei 61 (37,9 %) und Gewichtsverlust bei 59 (36,6 %) Patienten.

Von 84 Magensaftanalysen wiesen 36 Proben (42,8 %) subacide und 17 (20,3 %) anacide Verhältnisse auf. Pathologische Veränderungen, überwiegend atrophischer Art, wurden bei 24 von 31 (77,5 %) durchgeführten Gastroskopen gefunden. 17 von 24 (71,0 %) Darmbiopsien zeigten einen pathologischen Befund. Über die Hälfte der Röntgenbefunde (42 = 60,9 %) von 69 durchgeführten Magenbreipassagen ließen den Verdacht auf entzündliche und / oder ulzeröse Veränderungen zu, während 24 von 40 (60 %) Untersuchungen auf Malabsorption pathologische Werten erbrachten.

- 3.3. Unter das hämatologische Syndrom fielen 46 von 161 (28,5 %) Entlassungsdiagnosen.

100 von 161 Patienten waren anämisch, wobei mit 38 bzw. 36 Patienten normo- und hyperchrome Anämien fast gleich häufig diagnostiziert wurden. Ein hoher Prozentsatz (35 von 38 = 92,2 %) der entnommenen Sternalpunktate ergab einen Hinweis auf eine megaloblastäre Anämie.

- 3.4. Psychische Veränderungen wurden bei 45 von 161 Kranken (27,9 %) aufgezeigt. 35 (21,7 %) Patienten fielen durch Halluzinationen und Alkoholabusus auf, während bei 32 (19,9 %) Merkschwäche und Antriebslosigkeit im Vordergrund standen.

4. Ein Vergleich der wichtigsten Symptome und Befunde der Patientengruppen mit und ohne Anstieg der radioaktiven Ausscheidung nach Intrinsic-Factor-Gabe zeigt, daß besonders häufig hyperchrome Anämie, megaloblastäre Sternalpunktate sowie pathologische Gastroskopie- und Malabsorptionsbefunde bei Intrinsic-Factor-Mangel auftreten.

In der Regel zeigten die Patienten Symptome, die mehr als einem Syndrom zuzuordnen sind.

5. Die Kurve der Altersverteilung der pathologischen Schilling-Teste weist einen deutlichen Gipfel zwischen dem 40. und 70. Lebensjahr auf. Die Geschlechtszugehörigkeit spielt dabei keine besondere Rolle.
6. Der Schilling-Test erwies sich als eine geeignete Methode zum Nachweis eines Vitamin B₁₂-Mangels und dessen Ursachen im Magen-Darm-Trakt nach einem Wiederholungstest mit Intrinsic-Factor.

Sachverzeichnis

1. Addison, Th.: London Med. Gaz. 8, 517-518 (1849)
2. Ardeman, S., Chanarin, I.: Brit. J. Haemat. II, 305-314 (1965)
3. Begemann, H.: In: B-Vitamine. Stuttgart: F.K. Schattauer 1966
4. Begemann, H. et al.: Acta haemat. (Basel), 35, 144 (1966)
5. Begemann, H.: Hämatologie III, 27, 395-417 (196)
6. Bell, T.K. et al.: Journ. chin. Pathol. 18, 611-613 (1965)
7. Biermer, A.: 42. Vers. dtsch. Naturf. u. Ärzte, Dresden 1868
8. Bleifeld, W., Gehrman, G.: Dtsch. med. Wschr. 92, 1072-1074 (1967)
9. Bleifeld, W., Gehrman, G.: Dtsch. med. Wschr. 90, 1765-1767 (1965)
10. Bjorkenheim, B.: Lancet I, 688-690 (1966)
11. Bodechtel, G.: Z. ges. Neurol. Psychiat. 137, 104 (1931)
12. Bodechtel, G.: In: Handb. inn. Med. V. 2. Hrsg. Berlin 1939
13. Bodechtel, G., Schrader, A.: In: Handb. inn. Med. V. 2. Hrsg. Berlin-Göttingen-Heidelberg 1953
14. v. Bonsdorff, B., Gordin, R.: Acta med. Scand. (suppl. 266) 142, 283-292 (1952)
15. Booth, C., Macintyre, I.: Quart. J. Med. 33, 401-420 (1964)
16. Bremer, F.W.: In: Handb. der Neurol. XIII, Berlin 1936
17. Bruck, G.: Sonderdruck 72 b, Nordmarkwerke
18. Callender, S., Denborough, M.: Brit. J. Haemat. 3, 88 (1957)
19. Cassirer, B.: Z. ges. Neurol. Psychiat. 35, 161-162 (1924)
20. Castle, W.B.: Amer. J. med. Sci. 178, 748-764 (1929)
21. Castle, W.B.: New Engl. J. Med. 249, 603 (1953)
22. Castrillon-Oberndorfer, W.L. Verh. dtsch. Ges. inn. Med. 74, u. Bundschuh, H.D.: 611-614 (1968)
23. Castrillon-Oberndorfer, W.L.: Med. Klin. 64, 740-747 (1969)
24. Cooper, B. Castle, W.B.: J. clin. Invest. 39, 199 (1960)
25. Cox, B., White, A.: Lancet II, 853 (1962)
26. Donath, W.F. et al.: Voeding, 14, 153 (1953)
27. Erbslöh, F.: In: Handb. spez. path. Anatomie u. Histol. XIII/2. b. Hrsg.: Uehlinger, E. 1958

28. Erbslöh, F.: In: Differentialdiagnose neurolog. Krankheitsbilder. Hrsg.: Bodechtel, G. Stuttgart 1963
29. Erbslöh, F. et al.: Med. Klin. 64, 679-688 (1969)
30. Eschenmoser, A., Woodward, F.: Notiz aus Med. Trib.
31. Fischer, J., Wolf, R.: Nuklearmedizinische Diagnostik in der Hämatologie, Farbwerke Hoechst 1969
32. Fröscher, W.: Fortsch. Neurol. Psychiat. 42, 53-75 (1974)
33. Gänsslen, M.: Dtsch. med. Wschr. 57, 1926-1930 (1931)
34. Glaser, H. et al.: J. Lab. clin. Med. 43, 905 (1954)
35. Glass, G.B. et al.: Arch. Biochem. Biophys. 51, 251-257 (1954)
36. Glass, G.B.: Rev. Haemat. 10, 137 (1955)
37. Glass, G.B. et al.: In: Vit. B₁₂ und I.F. 2. Europ. Symp. Hambg. 1961² Hrsg.: Heinrich, H. 673 1962
38. Glass, G.B.: Series Haemat. 3, 61 (1965)
39. Gräsbeck, R., Nyberg, W.: Scand. f. clin. Lab. Invest. 10, 448 (1958)
40. Gräsbeck, R., Kvist, G.: Münch. med. Wschr. 109, 1936-1944 (1967)
41. Grebe, S.F., Kiel, A.: Nucl. Med. 11, 37-44 (1972)
42. Hartl, W. et al.: Dtsch. med. Wschr. 93, 641-652 (1968)
43. Heinle, R.W. et al.: Trans. Ass. Amer. Physcns. 65, 214-222 (1952)
44. Heinivaara, O., Palva, I.: Acta med. scand. 175, 469-471 (1964)
45. Heinrich, H.C.: Klin. Wschr. 32, 205-209 (1954)
46. Heinrich, H.C.: I. Europ. Symp. Stuttgart: F. Enke 1957
47. Heinrich, H.C.: In: Künstl. radioakt. Isotope in Physiol., Diagnostik u. Therapie. 2. Hrsg. Schwiegl, H., Turba, F. Berlin-Göttingen-Heidelberg 1961
48. Heinrich, H.C.: Seminars in Haemat. I, 199 (1964)
49. Heinrich, H.C., Gabbe, E.E.: Atompraxis 10, 477 (1964)
50. Heinrich, H.C.: In: B-Vitamine. Symp. Berlin 1965 Hrsg.: v. Kress, Blum, K. Schattauer-Verlag 1966
51. Heinrich, H.C., Wolfsteller, E.: Med. Klin. 61, 756-763 (1966)
52. Heinrich, H.C.: Therapiewoche 17, 1099-2121 (1967)
53. Heinrich, H.C.: Erg. inn. Med. Kinderheilk. N.F. 25, 1-24 (1967)
54. Henneberg, H.: Klin. Wschr. 3, 970-975 (1924)
55. Herbert, V.: J. clin. Invest. 38, 102-109 (1959)

56. Herbert, V., Castle, W.B.: New Engl. J. Med. 207, 1181-1185 (1964)
57. Hodgkin, D.O. et al.: Nature, 176, 525 (1955)
58. Imrie, M., Schilling, R.F.: J. Lab. clin. Med. 66, 880 (1965)
59. Jeffries, J.N. et al.: J. clin. Invest. 45, 803-812 (1966)
60. Katz, J.N. et al.: J. Lab. clin. Med. 61, 266-271 (1963)
61. Langebüddecke, A.: Fortschr. Neurol. 13, 163 (1941)
62. Lichtheim, H.: Verh. Kongr. inn. Med. 6, 84-96 (1887)
63. Mansbach, O. et al.: Dig. Dis. Vol. 17, Nr. 8 (1932)
64. Minnich, W.: Klin. Med. 21, 25-60 (1892)
65. Minnich, W.: Z. klin. Med. 21, 264-314 (1892)
66. Minot, G., Murphy, W.: J. Amer. Med. Ass. 87, 470-476 (1926)
67. Modes, J.: Z. ges. Neurol. Psychiat. 78, 291-299 (1922)
68. Mollin, D., Ross, G.I.: Brit. J. Haemat. I, 155 (1955)
69. Munmenthaler, M.: In: Neurologie f. Ärzte u. Studenten 3. Auflg. Stuttgart 1970
70. Neumann, E.: Wiener klin. Wschr. 82, 373-375 (1970)
71. Noelle, H.: Med. Klin. 62, 1984-1986 (1967)
72. Nonne, H.: Arch. Psychiat. Nervenkr. 25, 421-449 (1893)
73. Nonne, H.: Dtsch. Z. Nervenheilk. 14, 192-241 (1899)
74. Okuda, K., Sasayama, K.: Proc. Soc. exp. Biol. (N.Y.) 120, 17-20 (1965)
75. Olivarius, B. de F., Roos, D.: Acta neurol. scand. 44, 347-362 (1968)
76. Parkinson, J.: Lancet II, 543 (1910), Zit. n. Stewart (1963)
77. Pettavel, J., Jeannet, E.: Gastroenterologia (Basel) 98, 170-180 (1962)
78. Pribilla, W. et al.: Dtsch. med. Wschr. 88, 2369-2375 (1963)
79. Rath, C.E. et al.: New Engl. J. Med. 256, 111-114 (1957)
80. Reinwein, H.: Dtsch. med. Wschr. 84, 713 (1959)
81. Reizenstein, P.G.: Proc. Soc. exp. Biol. 101, 703 (1959)
82. Rickes, E. et al.: Science 107, 396 (1948)
83. Rössler, B.: Med. Diss. Universität des Saarlandes (1970)
84. Scarth Combe, J.: Zit. n. Merring: Amer. Practit. 544-548 (1962)

85. Schaumann, C., Saltzmann, F.: In: Schittenhelms Hdb. d. Krankh. d. Blutes, Berlin (1925)
86. Scherer, H.J.: Z. ges. Neurol. Psychiat. 141, 212-234 (1932)
87. Schilling, R.F.: J. Lab. clin. Med. 42, 860-866 (1953)
88. Seyderhelm, R., Opitz, G.: Klin. Wschr. 7, 205 (1928)
89. Smith, E.L.: Nature 194, 144 (1948)
90. Spatz, R. et al.: Münch. med. Wschr. 110, 1471-1473 (1968)
91. Spatz, R.: Münch. med. Wschr. 111, 550-551 (1969)
92. Spatz, R.: Nervenarzt 40, 475-481 (1969)
93. Spielmeyer, W.: Z. ges. Neurol. Psychiat. 25, 543-563 (1914)
94. Strauss, M.B., Heinle, R.: Amer. J. med. Sci. 194, 618-625 (1937)
95. Sullivan, B. et al.: J. clin. Invest. 42, 1443-1458 (1963)
96. Veege, K. et al.: Gastroenterology 51, 138-148 (1966)
97. Verjaal, A., Timmermans van den Boos, A.: J. Neurol. Psychiat. Neurosurg. 30, 464 (1967)
98. Werner, W., Mortillaro, M.: Nervenarzt 43, 458-464 (1972)
99. Wickramasinghe, S.N. Carmel, R.: Brit. F. Haemat. 23, 307 (1972)
100. Wieck, H.H. et al.: Med. Welt 9, 437-443 (1965)
101. Wieck, H.H.: Materia Medica Nordmark XVIII/2 (1966)
102. Wieck, H.H.: In: Lehrbuch der Psychiatrie. Schattauer 1967
103. Wieck, H.H.: Med. Klin. 62, 767-770 (1967)
104. Wieck, H.H. et al.: Dtsch. med. Wschr. 94, 1473 (1969)
105. Wild, H., Bley, C.: Med. Klin. 47, 368-370 (1952)
106. Wilmanns, W.: Mat. Med. Nordmark 20, 207-219 (1968)
107. Wintrobe, M.M.: Clin. Haemat. Ed. 6 (1967)
108. Wohlwill, F.: Z. ges. Neurol. Psychiat. 8, 293-341 (1914)
109. Wohlwill, F.: Dtsch. Z. Nervenheilk. 68/69, 438-480 (1921)

Herrn Prof. Dr. Dr. G. Bodechtel danke ich für die freundliche Überlassung des Themas.

Herrn Oberarzt Dr. R. Spatz vom Friedrich-Baur-Institut möchte ich besonders danken für seine hilfreiche Beratung sowie Herrn Priv. Doz. Dr. H.G. Heinze von der Klinik für Radiologie für die Durchsicht des Manuskriptes.

Auch meinem Mann möchte ich Dank sagen für seine Hilfe und Geduld während der vergangenen Monate.

LEBENS LAUF

R e n a t e T h i m m, geb. Eichelsbacher, geboren am 28.11.1939 in Schotten / Hessen als erstes Kind des Amtsarztes Dr. Walter Eichelsbacher und seiner Ehefrau Berta, geb. Binner.

- 1946 - 50 Besuch der Volksschule zu Schotten
- 1950 - 59 Oberschulbildung am Gymnasium für Mädchen in Giessen und Abschluß mit Abitur
- 1959 - 63 Studium der Medizin an den Universitäten Marburg, Giessen und Mainz
- Ende 1963 Unterbrechung des Studiums nach Eheschließung mit Herrn Dr. med.vet. Bernhard Thimm und Ausreise nach Uganda / Ostafrika im Rahmen der Entwicklungshilfe
- 1968 - 71 Rückkehr nach München und Aufnahme des Studiums im WS 69/70. Abschluß mit dem Staatsexamen im Juni 1971 mit der Gesamtnote "Gut". Aus der Ehe gingen drei Kinder hervor.
- 1972 - 73 Medizinalassistententätigkeit auf chirurgischen, internen und neurologischen Stationen.
- Januar 74 Approbation als Arzt
- Seit April 1974 Beschäftigung als Schulärztin der städtischen Gesundheitsbehörde der Stadt München.

